HAL open science

Troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale

Ines Zohoun

To cite this version:

Ines Zohoun. Troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges; Université d'Abomey-Calavi UAC (Bénin), 2019. Français. ⟨NNT : 2019LIMO0031⟩. ⟨tel-02309254⟩

HAL Id: tel-02309254

https://theses.hal.science/tel-02309254v1

Submitted on 9 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Autorisation HAL

HAL Authorization

Université de Limoges

Thèse de doctorat

Université de Limoges

ED 615 - Sciences Biologiques et Santé (SBS)

UMR Inserm 1094 NeuroEpiodémiologie tropicale

Université d'Abomey-Calavi

Ecole doctorale des Sciences de la Santé d'Abomey-Calavi

Laboratoire d'Epidémiologie des Maladies Chroniques et Neurologiques (LEMACEN)

Thèse pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Limoges

Santé publique / Epidémiologie

Présentée et soutenue par

Mantohou Inès Emérence Olivette YORO

Le 16 septembre 2019

Troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale

Thèse dirigée par : Pr Pierre-Marie Preux, Pr Dismand Houinato, Dr Maëlenn Guerchet

JURY :

Président du jury

M. **Jean-François DARTIGUES**, Professeur de Neurologie, Centre de recherche Inserm U 1219 « Bordeaux Population Heath », Université de Bordeaux, France

Rapporteurs

M. **Driss MOUSSAOUI**, Professeur de Psychiatrie, Président de la Fédération Internationale de Psychothérapie, Casablanca, Maroc

Mme **Sandrine ANDRIEU**, Professeur de Santé Publique, Directrice Unité 1027 Inserm, Université de Toulouse, France

Examinateurs

Mme **Maëlenn GUERCHET**, Docteur en Epidémiologie, King's College London, Centre for Global Mental Health, Londres, Royaume-Uni

M. **Dismand HOUINATO**, Professeur de Neurologie, Laboratoire d'Epidémiologie des Maladies Chroniques et Neurologiques (LEMACEN), Université d'Abomey-Calavi, Bénin

M. **Pierre-Marie PREUX**, Professeur de Santé Publique, UMR Inserm 1094 NeuroEpidémiologie tropicale, Université de Limoges, France

« La vie est une succession de leçons qui doivent être vécues pour être comprises »

Helen Keller

« Qu'ils exultent et qu'ils se réjouissent ceux qui sont affectionnés à ma justice et qu'ils disent continuellement : Magnifié soit l'Eternel qui prend plaisir en la paix de son serviteur.
Et ma langue redira ta justice, ta louange tout le jour ! »

Psaume 35. 27-28

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Dédicaces

- **À Dieu le Père tout puissant**

Oh Dieu ! Trois longues années : tant et tant de leçons apprises, tant de pertes, tant d'émotions, tant de persévérance, tant d'espérance et de mises à l'épreuve et espérons, tant de sagesse ! Merci Seigneur pour cet aboutissement et pour tes grâces. *Tiens ma lampe allumée Seigneur* !!!

- **A mon feu père André YORO (in memoriam)**

Repose en paix Papa. *Tu nous manques* !

- **A ma feue mère Rita Félicité SODJIEDO HOUNTON (in memoriam)**

Tu as été si dubitative à l'annonce de cette thèse. Toutes ces émotions durant ces trois années dont ton départ me feront plus tard comprendre ton sentiment. La survenue si brusque de ton voyage dans l'au-delà laisse en nous un si grand vide que nul ne peut combler. Mais comme ton départ nous l'a si bien fait comprendre, « *on ne sait à quel point on est fort jusqu'au jour où être fort reste la seule solution* ». Sois donc rassurée Maman. Je l'ai finie.
Merci pour les multiples sacrifices consentis à mon égard. Trouve ici mes sentiments de profonde gratitude. Repose en paix Maman. *Il reste tant et tant d'aurores à luire* !!!

- **A mon fils Ronys ZOHOUN**

Je te dédie spécialement cette thèse. Puisse le Seigneur récompenser nos sacrifices et te bénir. Merci mon chéri. *Tendrement* !

- **A ma sœur Evelyne KADADJI et à mon frère Gerlac YORO**

Ce travail est aussi le vôtre et le fruit de vos peines. Puisse le Seigneur vous garder dans sa paix et dans sa miséricorde. *Merci pour tout*.

- **A mes tantes (Céline et Pentille) et oncles (Michel, Athanase, Avit, Martial et Gilles)**

Vos encouragements et votre soutien ont toujours été sans faille. Chacun d'entre vous, à son niveau a su apporter sa pierre à l'édifice. Que Dieu vous donne santé et longévité afin que nous, vos enfants, puissions vous le rendre à la mesure de vos sacrifices et investissements. *Le Seigneur saura vous récompenser.*

Un remerciement spécial à mon oncle Athanase SODJIEDO et son épouse Janine qui n'ont ménagé aucun effort pour nous assister ces trois années. *Merci pour tout*.

Un remerciement spécial à mon oncle Avit SODJIEDO et son épouse Anicette pour vos rôles de père et mère que vous jouez parfaitement dans nos vies. *Merci pour tout*.

Un remerciement spécial à mon oncle Martial SODJIEDO et son épouse Blandine pour votre accompagnement. *Merci pour tout*.

Un remerciement spécial à ma tante Céline SODJIEDO DAGBA pour son soutien. *Merci pour tout*.

- **A Adé**

Aucun mot ne saurait traduire l'immensité de ma gratitude. Ton soutien sans faille a été pour moi très précieux, à travers ce long couloir de peines, de joies, de leçons de vie, de réussite et de bonheur. Puisse Dieu te le rendre au-delà de tes espérances et qu'il t'accorde la santé, la paix et te comble de ses grâces. Retrouve ici l'expression de ma reconnaissance infinie. *Merci pour tout*.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **A mes nièces, neveux, cousines et cousins**

Que ce travail vous inspire à faire davantage. *Que Dieu vous bénisse*.

- **A ma chère feue grand-mère Justine SODJIEDO (in memoriam)**

Votre sagesse légendaire, tel un parfum, constitue votre plus grande qualité. Votre éducation, votre foi et votre pratique de la religion représentent de loin les plus belles choses vous m'ayez donnée. Merci à vous chère douce et tendre grand-mère. Recevez ici le signe de ma plus grande reconnaissance. Reposez en paix grand-mère ! *Vous nous manquez*.

- **Aux feux Pépé Achille ZOHOUN et Pépé Thomas AGBOHOUI (in memoriam)**

Le respect et la considération que vous avez porté à ma modeste personne, constituent les meilleurs souvenirs que je garderai de vous. Merci d'avoir cru en moi. *Reposez en paix Chers Pépés* !

- **A Carnel ZOHOUN**

Le Seigneur saura te récompenser à la hauteur de tes attentes. Qu'il te donne la paix du cœur, le bonheur et la sagesse. *Merci pour tout*.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

- **A notre Maître et Directeur de thèse, le Professeur Pierre-Marie PREUX**

Cher Professeur, Cher Maître,
Quelques mots ne sauraient résumer nos pensées de gratitude, de respect et de fierté que nous avons éprouvé au cours de cette thèse. Nos profonds remerciements pour avoir cru en nous et nous avoir encouragé à réaliser cette thèse. Nos remerciements également pour avoir accepté de diriger ce travail, pour votre disponibilité constante et votre rigueur scientifique avec lesquels vous nous avez instruit au quotidien. *Hommages respectueux* !

- **A notre Maître et Directeur de thèse, le Professeur Dismand HOUINATO**

Merci Cher Maître de nous avoir permis de réaliser cette thèse et de nous avoir conduit jusqu'ici. Merci Cher Maître pour l'accompagnement constant dont vous faites preuve à notre égard depuis notre première année de Diplôme d'Etudes Spécialisées de neurologie en 2011 à ce jour. Puisse cette thèse représenter pour nous le gage de notre profonde gratitude. Sincères remerciements ! *Hommages respectueux* !

- **A notre Maître et Co-directrice de thèse, le Docteur Maëlenn GUERCHET**

Vous nous avez tenu la main depuis le master 2. C'est si plaisant d'être votre étudiante qu'on a presque envie de le rester pour toujours. Nous ne le dirons jamais assez mais c'est une grande fierté pour nous, d'avoir été instruite par vous. Votre goût du travail bien fait et votre rigueur scientifique constitueront de loin les meilleures leçons apprises de vous au cours de ces années. Infiniment merci. *Profonde gratitude* !

- **A notre Président du Jury, le Professeur Jean-François DARTIGUES**

Nos sincères remerciements pour votre participation active à nos travaux et votre disponibilité.
Merci de nous honorer de votre présence et d'avoir accepté de juger ce travail.
Hommages respectueux !

- **A nos Rapporteurs, les Professeurs Driss MOUSSAOUI et Sandrine ANDRIEU**

Nos sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail. *Hommages respectueux* !

- **Au Professeur Philippe NUBUKPO**

Merci pour vos conseils et pour toute votre implication dans le cadre du master. Vous avez été toujours disponible pour nous écouter et nous accompagner. Recevez ici nos profonds remerciements. *Hommages respectueux Cher Maître* !

- **Au Professeur Michel DUMAS** pour votre gentillesse et vos conseils. Profonde gratitude.

Hommages respectueux Cher Grand Maître !

- **Au Professeur Benoît MARIN** pour toute l'aide apportée au cours du master. *Profonde gratitude* !

- **Au Dr Farid BOUMEDIENE**

Votre rôle d'encadrant, d'accompagnateur, de facilitateur que vous exercez auprès des doctorants en général et plus particulièrement auprès de notre personne, force le respect. Nous avons énormément appris de vous au cours de ces trois années de thèse. Recevez ici l'expression de notre douce reconnaissance. *Profonde gratitude* !

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Au Dr Daniel AJZENBERG**

Nos sincères remerciements pour votre accompagnement, votre gentillesse, votre disponibilité et la joie de vivre que vous partagez au quotidien. *Profonde gratitude !*

- **Au Dr Aurelien MERCIER**

Nos sincères remerciements pour votre gentillesse et votre disponibilité. *Profonde gratitude !*

- **Au personnel de l'Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale notamment Pascale RAVEAU et Elisabeth GRELIER**

Nous ne vous dirons jamais suffisamment merci. *Profonde gratitude !*

- **A tous les doctorants et docteurs de l'Université de Limoges en particulier à :**

Jaime mon binomier (courage, c'est presque la fin), Noudy, Mayoura, Azra, Clotilde, Andréa, Gwladys, Antoine, Barbara, Hichem, Amal, Lara, Sedera, Lokman. *Merci à tous !*

- **A mes presque sœurs Marion et Emilie**,

Plus que des sœurs vous avez été et que de moments conviviaux passés ensemble ! Vous m'aurez vraiment emmené à presque tout faire (danse latino, piscine, patinage ??? et même ski !!!). Comme les ivoiriens le disent, vous êtes comme ça 👍 ! Ne changez surtout pas et la nature se chargera de remplir vos vies des meilleures personnes. Soyez comblées les filles. Je vous porterai toujours dans mon cœur. *Bises* !!!

Nos remerciements vont également :

- A mes Maîtres : Athanase MILLOGO, Pascal MBELESSO, Bébène BANDZOUZI, Constant Adjien, Dieu Donné GNONLONFOUN, Thierry ADOUKONNOU, Edgard NGOUGOU
- Aux Docteurs Salimanou AMIDOU, Corine HOUEHANOU, Carmelle MIZEHOUN, Harielle SAMBA, Bello HAMIDOU, Gilles KEHOUA
- A tout le consortium et l'équipe des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU
- A toute l'équipe de l'UMR Inserm 1094 NeuroEpidémiologie tropicale
- A tout le personnel du Laboratoire d'Epidémiologie des Maladies Chroniques et Neurologiques (LEMACEN) et de l'école doctorale des Sciences de la Santé d'Abomey-Calavi en particulier à Hélène SACCA, Marcus ASSOGBA et Victoire ATINDEHOU
- A toute l'équipe du collège doctoral de Limoges notamment Bertrand COURTIOUX et Adeline RIGAUD
- A toute l'équipe du Projet « Aidants Démences », en particulier à Anaïs Labrunie
- Au CHU de Limoges pour le financement du Projet « Aidants Démences »
- A toute l'équipe du Projet « CAPSES » particulièrement à l'équipe démence : Leslie CARTZ PIVER, David LAGARDE
- A toute l'équipe du projet « Dépression et Troubles de l'Usage à l'Alcool », en particulier à Muriel GIRARD et Aude PAQUET
- A ma promotion de master 2 en particulier à Harris, Meira et Charlemagne
- A toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à ce travail

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Droits d’auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/*

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des matières

Préambule 17
Introduction générale 18
Contribution personnelle à ce travail 20
Chapitre I. Généralités 21
I.1. Le comportement 21
I.1.1. Définition 21
I.1.2. Bases neurobiologiques et neuroanatomiques du comportement 21
I.2. Le trouble du comportement 22
I.2.1. Définitions 22
I.2.2. Classification des troubles du comportement 27
I.2.3. Physiopathologie / Etiologies des troubles du comportement 28
I.2.4. Evaluation des troubles du comportement 35
I.2.5. Prévention et prise en charge des troubles du comportement 37
Chapitre II. Epidémiologie des troubles du comportement 44
II.1. Prévalence des troubles du comportement 44
II.2. Incidence des troubles du comportement 49
II.3. Conséquences et fardeau des troubles du comportement 49
II.4. Mortalité et troubles du comportement 50
II.5. Déclin cognitif et troubles du comportement 53
II.6. Facteurs de risque des troubles du comportement 54
Chapitre III. Contexte, objectifs, cadres et méthodes d'études 56
III.1. Contexte 56
III.1.1. Contexte de la prise en charge des troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique subsaharienne 56
III.1.2. Contexte dans lequel s'inscrit cette thèse : EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU 58
III.2. Objectifs de la thèse 60
III.3. Cadres d'études 61
III.3.1. République Centrafricaine 61
III.3.2. République du Congo 66
III.4. Méthodes d'études des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU 71
III.4.1. Description du programme EPIDEMCA 71
III.4.2. Description du programme EPIDEMCA-FU 72
III.5. Méthodes d'études spécifiques à notre thèse 74
III.5.1. Schéma d'étude 74
III.5.2. Population d'étude/critères d'inclusion 74
III.5.3. Taille de l'échantillon 74
III.5.4. Outil de collecte 74
III.5.5. Données extraites des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU 77
III.5.6. Analyse statistique 82
Chapitre IV. Nos travaux 86
IV.1. Etude 1 : Prévalence, gravité, retentissement et facteurs associés des troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale 87
IV.1.1. Présentation de l'étude 1 87
IV.1.2. Valorisation de l'étude 1 87
IV.1.3. Description de la population de l'étude 1 88

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.1.4. Principaux résultats de l'étude 1 92
- Etude 1 Partie 1 : Prévalence et facteurs associés aux troubles du comportement ..92
  - *Prévalence des troubles du comportement* 92
  - *Facteurs associés aux troubles du comportement* 99

Article 1: "Neuropsychiatric symptoms among older adults living in two countries in Central Africa (EPIDEMCA study)" 100
- Etude 1 Partie 2 : Gravité, retentissement et troubles du comportement associés aux démences 123
  - *Gravité et retentissement des troubles du comportement* 123
  - *Troubles du comportement associés aux démences* 124

Article 2 (brief report) : "Severity of neuropsychiatric symptoms and distress in dementia among older people in Central Africa (EPIDEMCA study)" 125

IV.1.5. Conclusion de l'étude 1 145

IV.2. Etude 2 : Apolipoprotéine E et troubles du comportement en Afrique Centrale 146

IV.2.1. Présentation de l'étude 2 146

IV.2.2. Valorisation de l'étude 2 146

IV.2.3. Description de la population de l'étude 2 147

IV.2.4. Principaux résultats de l'étude 2 149

Article 3 : "Apolipoprotein E ε4 allele and neuropsychiatric symptoms among older adults in Central Africa (EPIDEMCA study)" 150

IV.2.5. Conclusion de l'étude 2 175

IV.3. Etude 3 : Mortalité, déclin cognitif et troubles du comportement en République du Congo 176

IV.3.1. Présentation de l'étude 3 176

IV.3.2. Valorisation de l'étude 3 177

IV.3.3. Etude 3 Partie 1 : Mortalité et troubles du comportement 178
- Mortalité à deux ans et troubles du comportement 178
- Mortalité à trois ans et troubles du comportement 183

IV.3.4. Etude 3 Partie 2 : Déclin cognitif et troubles du comportement 184
- Déclin cognitif à deux ans et troubles du comportement 184
- Déclin cognitif à trois ans et troubles du comportement 185

IV.3.5. Conclusion de l'étude 3 186

Chapitre V. Discussion 187

V.1. Synthèse des principaux résultats 187

V.2. Discussion générale 188

V.2.1. Discussion des principaux résultats 188

V.2.1.1. Prévalence des troubles du comportement et symptômes fréquents 188

V.2.1.2. Gravité et retentissement des troubles du comportement 192

V.2.1.3. Facteurs associés à la présence de troubles du comportement 193
- Lien avec les démences 193
- Lien avec le sexe féminin 195
- Lien avec la personnalité dépendante 197
- Lien avec le handicap physique 198

V.2.1.4. Facteurs associés à l'absence de troubles du comportement 198
- Troubles du comportement selon le site 198
- Troubles du comportement et liens d'amitié 199
- Troubles du comportement et audition 200

Licence CC BY-NC-ND 3.0

V.2.1.5. Troubles du comportement et Apolipoprotéine E ε4 200
V.2.1.6. Troubles du comportement et mortalité 201
V.2.1.7. Troubles du comportement et déclin cognitif 202
V.2.2. Forces 205
- Apports scientifiques de nos travaux 205
- Schéma d'étude des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU 205
- Qualité du diagnostic cognitif 206
- Utilisation de l'inventaire neuropsychiatrique 206
- Choix méthodologiques adaptés 206

V.2.3. Limites 206
- Schéma d'étude 206
- Taille de l'échantillon 207
- Inclusion des sujets à la deuxième phase 207
- Absence de tests spécifiques 207
- Comorbidités psychiatriques 208

V.3. Perspectives 209
Conclusion générale 211
Références 212
Annexes 239

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Liste des abréviations

AOMI	:	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
APOE ε4	:	Apolipoproteine E allèle epsilon 4
ASS	:	Afrique subsaharienne
Behave-AD	:	Behavioral pathology in Alzheimer's Disease
CA-D	:	Central Africa Dependency scale
CERAD	:	Consortium to Establish a Registry in Alzheimer Disease
CERSSA	:	Comité d'Ethique de la Recherche en Sciences de Santé pour le Congo
CES-D	:	Center for Epidemiologic Study Depression scale
CIM-10	:	10ème version de la Classification Internationale des Maladies
CPP-SOOM	:	Comité de la Protection des Personnes Sud-Ouest Outre-Mer
CSI-D	:	Community Screening Interview for Dementia
CUSPAD	:	Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease
DALY	:	Disability-Adjused Life Years
DSM-III-R	:	3ème version révisée du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-IV-TR	:	4ème version révisée du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECD	:	Echelle Comportementale de la Démence
GDS	:	Geriatric Depression Scale
GMS	:	Geriatric Mental State
GRECO	:	Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives
HAS	:	Haute Autorité de Santé
EPIDEMCA	:	Epidemiology of Dementia in Central Africa
EPIDEMCA-FU	:	Epidemiology of Dementia in Central Africa Follow-Up
HALE	:	Healthy Life Expectancy
HR	:	Hazard Ratio
HRa	:	Hazard Ratio ajusté
$IC_{95\%}$	:	Intervalle de confiance à 95%
IMC	:	Indice de Masse Corporelle
IPA	:	International Psychogeriatric Association
IPS	:	Index de pression systolique
IQR	:	Intervalle interquartile
MA	:	Maladie d'Alzheimer
MCI	:	Mild Cognitive Impairment
MMSE	:	Mini Mental State Examination

Licence CC BY-NC-ND 3.0

NINCDS-ADRDA	:	National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI	:	Neuropsychiatric Inventory
NPI-ES	:	Version équipe soignante de l'inventaire neuropsychiatrique
NPI-Q	:	Neuropsychiatric Inventory Questionnaire
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
OR	:	Odds Ratio
ORa	:	Odds Ratio ajusté
PRFI	:	Pays à Revenus Faibles et Intermédiaires
RCA	:	République Centrafricaine
RR	:	Risque Relatif
RRa	:	Risque Relatif ajusté
sHR	:	Subdistribution Hazard Ratio
sHRa	:	Subdistribution Hazard Ratio ajusté
SSPCD	:	Signes et Symptômes Psychologiques et Comportementaux de la Démence
TNC	:	Trouble neurocognitif

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des illustrations

Figure 1 : Délai d'apparition des SSPCD dans la maladie d'Alzheimer 24

Figure 2 : Facteurs étiologiques des SSPCD 30

Figure 3. Nombre de citations par an des instruments d'évaluation des troubles du comportement 35

Figure 4. Effectif médian de neurologues pour 100 000 habitants par région de l'OMS 56

Figure 5. Effectif médian de neurologues pour 100 000 habitants par groupe de revenus de la Banque mondiale 57

Figure 6 : Situation géographique de la République Centrafricaine et de la République du Congo 59

Figure 7. Carte géographique de la République Centrafricaine 61

Figure 8. Pyramide des âges en République Centrafricaine en 2017 et en 2050 62

Figure 9. Répartition de la population selon l'âge en République Centrafricaine en 2017 63

Figure 10. Estimations de l'augmentation de la population des personnes âgées de 60 ans et plus en République Centrafricaine 63

Figure 11. Organisation du système de santé de la République Centrafricaine 64

Figure 12. Carte montrant la répartition géographique des différentes régions sanitaires de la République Centrafricaine 65

Figure 13. Carte géographique de la République du Congo 66

Figure 14. Pyramide des âges en République du Congo en 2017 et en 2050 67

Figure 15. Répartition de la population selon l'âge en République du Congo en 2017 68

Figure 16. Estimations de l'augmentation de la population des personnes âgées de 60 ans et plus en République du Congo 68

Figure 17. Répartition des personnes âgées de 60 ans et plus selon la région en République du Congo 69

Figure 18. Organisation du système de santé de la République du Congo 70

Figure 19. Répartition (en pourcentage) du nombre de troubles du comportement selon le statut cognitif, EPIDEMCA, 2011-2012 97

Figure 20. Répartition (en pourcentage) du nombre de troubles du comportement en fonction du degré de sévérité de la démence, EPIDEMCA, 2011-2012 97

Figure 21. Répartition (en pourcentage) du nombre de troubles du comportement dans la MA, la démence vasculaire et tous types de démences, EPIDEMCA, 2011-2012 98

Figure 22. Scores médians globaux de gravité et de retentissement en fonction du nombre de troubles du comportement, EPIDEMCA, 2011-2012 123

Figure 23. Répartition (en pourcentage) du nombre de troubles du comportement selon le génotype de l'APOE, EPIDEMCA, 2011-2012 149

Figure 24. Diagramme de flux des sujets inclus dans l'étude sur les troubles du comportement des sujets âgés, la mortalité et le déclin cognitif à deux et trois ans, EPIDEMCA-FU, 2012-2015 177

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Figure 25. Courbe de survie de la mortalité à deux ans des sujets âgés avec ou sans troubles du comportement au Congo, EPIDEMCA-FU 2012-2015 181

Figure 26. Courbes de survie du déclin cognitif à deux ans des sujets âgés avec ou sans troubles du comportement au Congo, EPIDEMCA-FU, 2012-2015 185

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des tableaux

Tableau 1 : Définition de certains troubles du comportement 26

Tableau 2 : Troubles du comportement aggravés par des événements environnementaux.....28

Tableau 3 : Troubles du comportement d'origine médicamenteuse lors de démence.....29

Tableau 4 : Hypothèses relatives aux corrélations anatomocliniques et biologiques des SSPCD..32

Tableau 5 : Indications, efficacité et effets secondaires des médicaments utilisés dans le traitement des troubles du comportement 40

Tableau 6 : Indications et efficacité des interventions non médicamenteuses utilisées dans le traitement des troubles du comportement.....43

Tableau 7 : Etudes de prévalence des troubles du comportement en Afrique subsaharienne 47

Tableau 8 : Etudes sur le risque de mortalité lié aux troubles du comportement.....51

Tableau 9 : Résumé des différentes variables utilisées dans les 3 études de la thèse 84

Tableau 10 : Résumé des communications scientifiques portant sur l'étude 1 87

Tableau 11 : Caractéristiques des participants inclus dans l'étude 1 en fonction du site, EPIDEMCA, 2011-2012.....90

Tableau 12 : Caractéristiques sociodémographiques des participants de la deuxième phase EPIDEMCA ayant bénéficié ou non de la réalisation du NPI-Q, EPIDEMCA, 2011-2012 92

Tableau 13 : Prévalence globale et selon le site des différents troubles du comportement évalués par le NPI-Q, EPIDEMCA, 2011-2012.....94

Tableau 14 : Prévalence de chaque trouble du comportement en fonction du statut cognitif, EPIDEMCA, 2011-2012.....95

Tableau 15 : Prévalence de chaque trouble du comportement en fonction du degré de sévérité des démences, EPIDEMCA, 2011-2012 96

Tableau 16 : Prévalence de chaque trouble du comportement dans la MA et la démence vasculaire, EPIDEMCA, 2011-2012.....98

Tableau 17 : Variables associées aux troubles du comportement, EPIDEMCA, 2011-2012.....99

Tableau 18 : Troubles du comportement associés aux démences, EPIDEMCA, 2011-2012 124

Tableau 19 : Résumé des communications scientifiques portant sur l'étude 2 146

Tableau 20 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants inclus dans notre étude en fonction de la présence ou de l'absence de troubles du comportement, EPIDEMCA, 2011-2012.....148

Tableau 21 : Caractéristiques sociodémographiques et statut cognitif des participants inclus ou non dans l'étude portant sur la mortalité à deux ans des sujets âgés, EPIDEMCA-FU 2012-2015 178

Tableau 22 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets inclus dans l'étude de la mortalité à deux ans des sujets âgés en fonction du site, EPIDEMCA-FU 2012-2015.....179

Tableau 23 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets inclus en fonction du statut vital à deux ans, EPIDEMCA-FU 2012-2015.....180

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 24 : Facteurs associés à la mortalité à deux ans des sujets âgés en Afrique Centrale, EPIDEMCA-FU 2012-2015.....182

Tableau 25 : Caractéristiques sociodémographiques et statut cognitif des sujets congolais inclus ou non dans l'étude sur le déclin cognitif à deux ans, EPIDEMCA-FU, 2012-2015.....184

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Préambule

Il est d'usage quand on parle de sujets âgés en Afrique, de rappeler la citation d'Amadou Hampâté Bâ qui stipule que « *en Afrique, quand un vieillard meurt, c'est une bibliothèque qui brûle* ». Cette phrase, au-delà du contexte dans lequel elle a été citée (UNESCO, 1960), nous situe pleinement sur le rôle social important et symbolique des personnes âgées dans la société africaine. Leur bien-être influence celui de la population en général, leurs souffrances étant souvent répercutées sur leur entourage.

Avec l'accroissement démographique dans le monde en général et en Afrique subsaharienne en particulier, on assiste à une augmentation de l'incidence des pathologies en relation avec l'âge. Dans les pays africains à revenus faibles et intermédiaires, les personnes âgées ne représentent pourtant pas une cible prioritaire des politiques de santé et ne sont souvent pas couvertes par des aides sociales. Du fait de l'absence de régime social d'aide, les personnes âgées se voient ainsi contraintes de vivre aux dépends de sujets plus jeunes en âge de travailler, dont les revenus déjà insuffisants pour subvenir aux besoins de leur famille nucléaire, ne leur permettent pas de dégager une marge suffisante pour prendre en charge les personnes âgées.

La fréquence des troubles du comportement chez les personnes âgées est plus importante que chez l'adulte jeune. Les troubles du comportement, du fait des caractéristiques propres aux effets du vieillissement et ses conséquences, touchent les personnes âgées quel que soit leur statut cognitif avec un retentissement important sur leurs aidants qui sont souvent la famille. Une attention particulière doit être alors portée à leur identification et à leur prise en charge.

Etant une activiste des droits de l'homme depuis plus d'une vingtaine d'années, et ayant eu un rapport privilégié avec notre grand-mère, la cause des personnes âgées nous a toujours touché. C'est donc avec passion, plaisir et honneur que nous avons réalisé ce travail avec l'aide et la supervision de nos directeurs de thèse que nous remercions.

Cette thèse se veut capable de pouvoir contribuer à combler le vide en matière d'épidémiologie descriptive et analytique des troubles du comportement en Afrique, dans le but de disposer d'éléments nécessaires pour proposer des stratégies d'intervention adaptées au contexte des pays africains à revenus faibles et intermédiaires. Nous espérons également à travers nos études, susciter une prise de conscience sur la nécessité de s'intéresser à ces symptômes dans les populations africaines.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Introduction générale

Un trouble du comportement est par définition « un comportement inadapté à la norme attendue » (1). Encore appelés troubles ou symptômes neuropsychiatriques, les troubles du comportement comprennent plusieurs symptômes tels que l'agitation, l'agressivité, l'anxiété, la déambulation, la démotivation ou encore le repli sur soi (1). Ils sont présents à la fois dans les maladies neurologiques et psychiatriques.

La problématique de la prise en charge des troubles du comportement chez les sujets âgés représente de nos jours un défi, du fait du vieillissement constant de la population mondiale. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la population des personnes âgées va augmenter de 12,0 à 22,0% entre 2015 et 2050 (2). Le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans va passer de 900 millions à deux milliards au cours de la même période. Cette augmentation sera plus marquée dans les pays à revenus faibles et intermédiaires (PRFI) qui connaîtront la plus rapide et la plus importante évolution démographique.

Chez les sujets âgés, les troubles neuropsychiatriques sont souvent associés aux troubles neurocognitifs (TNC), dont les chiffres sont sans cesse croissants (3–5). Selon le World Alzheimer Report 2015 (6), la proportion de personnes vivant avec une démence (ou TNC majeur) devrait passer de 46 millions en 2015 à 131,5 millions en 2050. Environ 58% de ces personnes vivent dans les PRFI en 2015. Cette proportion devrait passer à 63,0% en 2030 et à 68,0% en 2050 (6).

En Afrique subsaharienne (ASS), les démences sont fortement associées aux symptômes comportementaux, avec des prévalences avoisinant 90% chez les personnes avec démence (7,8).

Lorsqu'ils apparaissent, les troubles du comportement sont associés à un lourd fardeau à la fois pour le patient et son (ses) aidant(s). Selon l'OMS, les symptômes neuropsychiatriques représentent 6,6% des incapacités totales (Disability-Adjused Life Years : DALY) chez les sujets âgés de 60 ans et plus (2). Les troubles du comportement sont susceptibles d'affecter la qualité des soins et la qualité de vie des aidants (familiaux et non familiaux) et des soignants (9).

Peu de données sont disponibles sur les troubles du comportement chez les sujets âgés vivant dans les pays d'ASS (7,8). A ce jour, il n'existe aucune étude sur les troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale. Une enquête de prévalence des démences a été réalisée en Afrique Centrale chez les sujets âgés de 65 ans et plus, à travers le programme d'épidémiologie des démences en Afrique Centrale (Epidemiology of Dementia in Central Africa : EPIDEMCA) en 2011-2012. La prévalence brute des démences était de 6,4% à Bangui et 8,4% à Nola en République Centrafricaine (RCA) et de 6,6% à Brazzaville et 5,6% à Gamboma au Congo (10). Au cours de cette enquête, les troubles du comportement avaient été recherchés chez les sujets âgés, nous offrant ainsi l'opportunité de réaliser une étude pour les caractériser.

Le but de ce travail a donc été de réaliser des études permettant d'apporter des connaissances sur les troubles du comportement en Afrique Centrale.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

A partir de la base de données du programme EPIDEMCA, et de celle de son suivi intitulé « EPIDEMCA-FU (Epidemiology of Dementia in Central Africa Follow-up) », nous avons ainsi pu calculer la prévalence des troubles du comportement en RCA et au Congo et identifier leur retentissement, leur gravité, leurs facteurs associés et les symptômes spécifiquement associés à la démence. Nous avons également évalué le lien entre les troubles du comportement et l'apolipoprotéine E allèle epsilon 4 (APOE ε4), le déclin cognitif et la mortalité chez les sujets âgés.

Dans les lignes suivantes, nous décrirons en premier lieu nos apports personnels à ce travail.

Pour présenter les résultats de nos travaux, nous ferons dans un premier chapitre, l'état de la question sur les troubles du comportement à travers la définition des concepts, une vue globale des bases physiologiques du comportement et des hypothèses physiopathologiques et étiologiques des troubles du comportement, les outils permettant leur évaluation ainsi que les modalités de leur prise en charge. Le chapitre suivant permettra de faire un résumé des données épidémiologiques disponibles sur les troubles du comportement en Afrique et dans le monde.

Le troisième chapitre de notre thèse nous permettra de rappeler le contexte dans lequel s'inscrivent nos travaux et de présenter nos objectifs et cadres d'études. Dans ce chapitre nous partirons d'une vue globale des méthodologies des programmes dans lesquels se sont inscrits nos travaux pour présenter les méthodologies spécifiques de notre thèse.

Le chapitre suivant, le chapitre IV portera sur les résultats de nos différents travaux, que nous discuterons dans le dernier chapitre de cette thèse.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Contribution personnelle à ce travail

Notre travail s'étant inscrit dans le cadre des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU, nous avons travaillé sur des bases de données existantes. Notre implication à la réalisation de ce travail a porté sur plusieurs points :

- La rédaction des différents protocoles de recherche ;
- L'appropriation des bases de données déjà saisies et la rédaction des plans d'analyse statistique ;
- La recherche de données aberrantes et manquantes dans les bases de données ;
- L'extraction des variables d'intérêt ;
- La création de nouvelles variables d'intérêt ;
- L'analyse et le traitement des données avec le logiciel STATA 14 pour Windows (StataCorp LP, College Station, TEXAS) ;
- La réalisation des figures et tableaux avec le logiciel EXCEL 2016 ;
- La valorisation de ces travaux par des communications orales et affichées, la rédaction du premier draft des différents articles et leur soumission ;
- La rédaction de la thèse.

La première année de notre thèse a permis de réaliser une large revue bibliographique sur les troubles du comportement chez les sujets âgés, de s'approprier la base de données du programme EPIDEMCA en recherchant les données aberrantes. Durant cette année, nous avons également élaboré le plan d'analyse statistique et réalisé les analyses statistiques de la première étude de notre thèse.

La deuxième année a porté sur la rédaction et la soumission de notre premier article. Cette année a également été consacrée à la rédaction du deuxième article, l'élaboration du plan statistique et la réalisation des analyses statistiques de l'étude 2 ainsi que la rédaction du troisième article. Cette année a été également l'occasion de valoriser nos travaux dans des congrès scientifiques.

La troisième année de la thèse a été consacrée quant à elle à la réalisation de l'étude 3 avec appropriation de la base de données du programme EPIDEMCA-FU, la soumission du deuxième et du troisième article ainsi que la rédaction de la thèse.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Chapitre I. Généralités

I.1. Le comportement

I.1.1. Définition

Le comportement peut être défini comme le résultat observable des actions ou des réactions d'un sujet (11).

Etymologiquement, le terme « comportement » provient du mot latin « *comporto* » qui signifie « se conduire, agir d'une certaine manière », mais également « contenir, porter plusieurs éléments » (12). Au sens large, le comportement est donc « la manière d'agir, de vivre d'un individu ».

En psychologie, le comportement est défini comme « l'ensemble des manifestations et des actions extérieures d'un individu, habituelles ou occasionnelles, tenant lieu d'interaction et de communication avec l'environnement, depuis la seule apparence physique jusqu'au geste intentionnel » (13). Autrement dit, il s'agit donc de la façon dont un individu réagit face au milieu extérieur. On pourrait donc parler de bon ou mauvais comportement en fonction des règles sociales établies dans une société. Le comportement peut être de type social, moteur, cognitif, alimentaire ou autre.

Sur un plan schématique, deux catégories de comportements existent chez l'humain :

- Le comportement inné dit « de premier ordre » qui suppose la mise en œuvre d'automatismes préexistants et ne nécessitant pas de délibération mentale. Ce comportement provient de procédures cognitives ou motrices apprises face à des situations stables et stéréotypées. Ce type de comportement est donc par essence rigide et difficilement capable de varier avec d'autres contextes.
- Le comportement acquis ou nouveau dit de « second ordre » qui résulte d'une activité mentale avec l'analyse du contexte et la mise en place d'un raisonnement. Ce comportement est donc par essence constructif et variable au fil du temps, de l'apprentissage aux expériences vécues par le sujet.

I.1.2. Bases neurobiologiques et neuroanatomiques du comportement

Depuis plusieurs décennies, la relation entre le cerveau, le comportement et les émotions est au cœur de nombreuses interrogations, hypothèses et recherches notamment du fait de l'essor de la psychiatrie biologique mais également du développement de l'imagerie fonctionnelle.

D'un point de vue neurobiologique, le comportement est la résultante de deux processus. Le comportement interviendrait en réaction d'une part aux stimulations exogènes en vue d'une régulation des besoins homéostatiques, mais également d'autre part aux stimulations endogènes et serait la conséquence et le reflet de décisions liées aux contraintes et aux normes de l'environnement externe ou interne de l'individu. Appréhender le comportement sous l'angle d'une

Licence CC BY-NC-ND 3.0

réaction à des stimuli extérieurs suppose donc qu'il est dirigé vers un but et que ce comportement est la résultante du fonctionnement cérébral, à travers un certain nombre de mécanismes (sensoriels, moteurs, émotionnels), permettant l'adaptation de l'individu à son environnement.

Sur le plan neuroanatomique, le comportement est le reflet d'un ensemble complexe de structures participant à l'élaboration cognitive, à la réalisation d'une action, au traitement des émotions, à la vigilance (11).
L'élaboration cognitive suppose l'intégrité des voies de la perception (de l'organe sensoriel aux cortex perceptifs primaires), des régions d'intégration et d'attention sélective (cortex associatifs) et des systèmes de contrôle et de préparation de l'action (cortex préfrontal et ganglions de la base). Avec ses nombreuses connexions à d'autres structures corticales et sous corticales, le cortex préfrontal représente une zone de haute intégration du comportement moteur chez l'homme.
Le traitement des émotions et de la motivation est régi par le système limbique qui permet d'adapter le comportement au contexte, grâce à une connexion étroite entretenue avec les structures participant à l'élaboration cognitive. Cette modulation provient essentiellement du traitement des messages intéroceptifs provenant du système neurovégétatif.
La réalisation effective du comportement requiert l'intégrité et la mise en jeu du système de vigilance, d'éveil et d'attention sélective (médiée par la formation réticulée ascendante), la modulation exercée par les neurotransmetteurs (cholinergiques et monoaminergiques), l'implication d'autres structures associatives, les facteurs métaboliques ou endocriniens qui se rapportent à l'individu ainsi que d'autres caractéristiques propres à l'individu (personnalité antérieure, facteurs culturels et psychosociaux, environnement).
Schématiquement, plusieurs circuits participent à la réalisation d'un comportement et sa régulation. Ces circuits comprennent :

- Le cortex préfrontal qui facilite le comportement motivé ;
- L'analyse des émotions grâce au système limbique qui agit avec le système de récompense et le système de motivation pour analyser et donner la valeur émotionnelle aux stimuli ;
- Les modulations exercées par les neurotransmetteurs.

I.2. Le trouble du comportement

I.2.1. Définitions

- **Trouble du comportement**

Etymologiquement, le mot « trouble » provient du grec ancien « ***tửrbê*** » qui signifie « désordre, confusion, tumulte ». Rattaché à la signification étymologique du mot « comportement », l'expression « trouble du comportement » évoque un « désordre », une « confusion », un « tumulte » sur la manière d'être et d'agir de l'individu (12).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Cette définition renvoie à la difficulté de la signification de ce « trouble » lorsqu'il s'agit de l'humain et pose la problématique de définir le point à partir duquel le comportement doit être qualifié de « tumultueux » ou « désordonné » et également les critères de qualité du contenu de ce comportement. Cette interrogation amène à envisager des troubles du comportement selon deux dimensions : une dimension qualitative et une dimension quantitative (12). Dans sa dimension quantitative, le trouble du comportement est considéré sous l'angle de l'excès (par exemple les situations de surexcitation, d'hyperactivité, ou d'agitation), ou sous l'angle du défaut (situations d'inhibition, de repli, ou encore d'isolement du sujet). Dans sa dimension qualitative, l'expression « trouble du comportement » renvoie à son contenu c'est-à-dire à ce qui est « attendu » ou non. Il s'agira alors ici des comportements dits « inappropriés » ou « inadaptés » (12).

Un trouble du comportement est par définition « un comportement inadapté aux lieux et aux situations, en référence aux normes culturelles communément admises, avec un décalage avec le fonctionnement antérieur du sujet » (14). Le cœur de cette définition est repris lorsque Moreaud définit en 2007 le trouble du comportement comme, « un comportement gênant, en référence à des normes culturelles et sociales, gênant souvent davantage l'entourage que le malade lui-même » (15). Dans ce contexte, les comportements dits « perturbateurs » sont plus le reflet du sens que les autres leur donnent plutôt que le reflet de l'expérience vécue par le sujet lui-même. Ces définitions sont purement relatives, les normes comportementales étant en partie variables suivant les lieux et les époques.
D'autres auteurs tels que Rawlings (16), estiment que le trouble du comportement peut être décrit soit comme « un comportement perturbé », soit comme « un comportement perturbateur ». Dans ce contexte, les comportements dits « perturbés » seraient dus à une atteinte psychiatrique ou médicale et seraient plus sensibles au traitement médical. Ces comportements pourraient inclure par exemple les hallucinations ou les idées délirantes. Les comportements dits « perturbateurs » seraient plutôt la conséquence de l'environnement tant interne qu'externe c'est-à-dire une désinhibition du contrôle interne et du conditionnement. Ce type de comportement serait alors moins accessible au traitement médicamenteux et plus sensible à des thérapies comportementales (16).

La notion de « trouble du comportement » est un concept vague et complexe dont la dénomination et la définition ont évolué avec le temps. A l'initiative de l'Association Psychogériatrique Internationale (International Psychogeriatric Association : IPA), les troubles du comportement en rapport avec les démences ont reçu en 1996 la dénomination : Signes et Symptômes Psychologiques et Comportementaux de la Démence (SSPCD) (17).
L'IPA définit les SSPCD comme « les signes et les symptômes évocateurs de troubles de la perception, du contenu des pensées, de l'humeur et des comportements » (17). Cette définition suppose qu'il n'y ait pas de démence sans troubles du comportement. Les SSPCD présentent des

Licence CC BY-NC-ND 3.0

caractéristiques différentes par rapport aux troubles du comportement apparaissant chez l'adulte jeune. Leur apparition et leur évolution sont variables dans le temps. Ils sont susceptibles d'apparaître à n'importe quel moment de l'évolution des démences et peuvent précéder leur survenue (18), apparaître au début de la maladie (19,20) ou encore au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer (MA), comme le montre la figure 1.

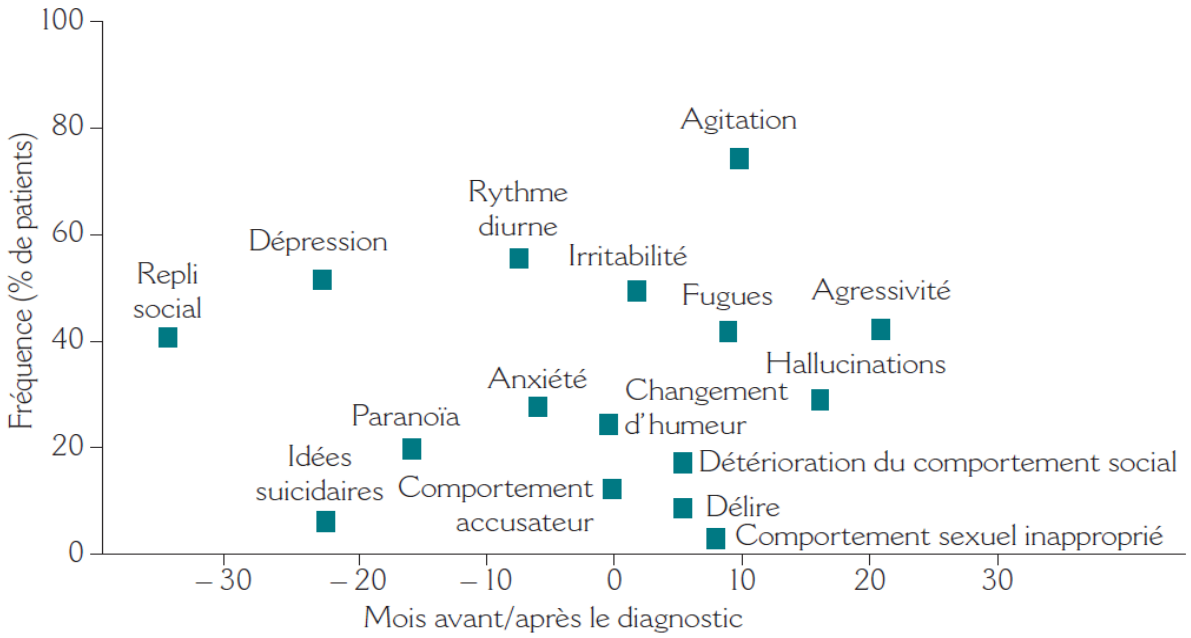


Figure 1 : Délai d'apparition des SSPCD dans la maladie d'Alzheimer

Source : Jost BC et al. 1996 (18)

Les troubles du comportement ne sont pas spécifiques aux démences. Ils peuvent également être présents chez le sujet âgé sans déficit cognitif ou encore dans le Mild Cognitive Impairment (MCI) ou TNC mineur (21).

La notion « trouble du comportement » s'inscrit donc dans un schéma plus large que celui des SSPCD qui sont pour leurs parts, exclusivement relatifs aux personnes atteintes de démence. De plus, il faut rappeler que la notion « trouble du comportement » est considérée dans cette thèse dans le sens d'un symptôme et non comme une maladie psychologique ou psychiatrique. Ce qui élargit le champ de symptômes auxquels on pourrait s'intéresser.

Dans cette approche, les troubles du comportement de la personne âgée représentent un large éventail de signes comportementaux et de signes psychologiques. Les signes psychologiques sont encore qualifiés de troubles « négatifs ou déficitaires ou de retrait » alors que les signes comportementaux sont qualifiés de troubles « positifs, productifs, perturbateurs ou dérangeants ». Les troubles « négatifs » se manifestent sous la forme « d'un repli sur soi, d'un désintérêt, d'un retrait, d'une dépression, d'une apathie, d'une adynamie, d'une démotivation, voire d'une somnolence ». Ces troubles peuvent s'exprimer par un alitement sans explication organique, une

Licence CC BY-NC-ND 3.0

indifférence à soi-même et à l'environnement. Les troubles « positifs » sont des attitudes ou des expressions verbales dérangeantes, perturbatrices ou dangereuses pour le malade ou pour autrui. Ils peuvent se manifester sous la forme « d'une opposition, d'une agitation ou encore d'une agressivité, de désinhibition, de comportement moteur aberrant ou encore de cris, d'idées délirantes, d'hallucinations ou de troubles du rythme veille/sommeil ».

- **Définition des principaux symptômes comportementaux**

Les troubles du comportement sont nombreux et variables dans leur forme, leur évolution et leur symptomatologie.

- ***Apathie***

Il s'agit du trouble comportemental le plus fréquent dans la MA (4). L'apathie est définie comme un manque d'activité dû à un défaut de motivation (22). Il s'agit d'un trouble de la motivation qui se caractérise par un émoussement affectif ou émotionnel, une perte d'initiative et une perte d'intérêt (23). Du point de vue phénoménologique, l'apathie représente une réduction quantitative des comportements volontaires dirigés vers un but (24).

- ***Dépression***

Selon l'OMS, la dépression est « un trouble mental se caractérisant par une tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une certaine fatigue et des problèmes de concentration » (25).

- ***Anxiété***

L'anxiété est définie en psychologie comme « une peur sans objet ». Il s'agit d'un « état émotionnel de tension nerveuse ». Elle est caractérisée par un sentiment d'insécurité, d'appréhension, de tension, de malaise, de terreur face à un péril de nature indéterminée (26).

- ***Exaltation de l'humeur***

L'exaltation de l'humeur est un trouble de l'humeur caractérisé par une augmentation de la thymie dans un sens positif. Autrement dit, elle se caractérise par une expansion de l'humeur, une hyperjovialité. Il s'agit d'un état de surexcitation psychologique souvent associée à l'euphorie (27).

- ***Troubles des conduites élémentaires***

Il existe trois types de troubles des conduites élémentaires : les troubles de l'appétit, les troubles du cycle veille/sommeil et les troubles sexuels. Les troubles du rythme veille/sommeil peuvent porter sur la durée ou la qualité du sommeil. L'inversion du cycle jour-nuit est possible (cycle nycthéméral).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- ***Irritabilité***

L'irritabilité est définie en psychologie comme une « hyperesthésie à des stimulations extérieures négatives vécues péniblement, avec tendance aux réactions agressives contre autrui ou contre soi-même » (28).

- ***Hallucinations***

Une hallucination est une « perception sans objet réel à percevoir » (29). Elle peut toucher toutes les fonctions sensorielles et être auditive, visuelle, olfactive, gustative ou encore tactile.

- ***Délire***

Le délire est défini comme « une croyance fausse avec conviction inébranlable en sa réalité, malgré le désaccord de l'entourage et l'absence de confirmation dans la réalité » (30).

- ***Autres troubles du comportement***

Le tableau 1 présente la définition et la description d'autres troubles du comportement proposés par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2009 (31).

Tableau 1 : Définition de certains troubles du comportement

Source : HAS 2009 (31)

Symptômes	Définition
Opposition	« Attitude de refus des soins, de s'alimenter, d'assurer son hygiène, de respecter les règles sociales, de coopérer ».
Agitation	« Activité verbale, vocale ou motrice inappropriée, ne résultant pas selon un observateur extérieur d'un besoin ou d'un état de confusion ».
Agressivité	« Comportement perçu par l'entourage comme violent envers les personnes ou les objets ».
Comportement de déambulation inadaptée	« Activité répétitive ou excessive, déambulation sans but apparent ou dans un but inapproprié ».
Comportement moteur aberrant	« Activités répétitives et stéréotypées sans but apparent ou dans un but inapproprié (gestes incessants, attitudes d'agrippement) ».
Désinhibition	« Comportement impulsif et inapproprié par rapport aux normes sociales ou familiales au moment où ce comportement est observé (distraction, instabilité des émotions, comportements inadaptés ou sans retenue) ».
Cris ou comportements vocaux inadaptés	« Verbalisations compréhensibles ou non (hurlements, plaintes vocales, demandes répétitives) ».

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.2.2. Classification des troubles du comportement

Les troubles du comportement chez la personne âgée sont variables dans le temps, selon la présence ou non de démences et les caractéristiques propres à la personne touchée. Leur classification peut se faire en fonction de l'expression, le retentissement, les perturbations pour l'entourage ou le degré de dangerosité. En l'absence de consensus sur une classification donnée, des catégorisations en sous-groupes syndromiques ont été proposées en vue d'une meilleure description des troubles du comportement. A cet effet, les troubles du comportement peuvent être répartis en trois groupes répartis comme suit :

- Les troubles comportementaux : agitation, comportement agressif, fugue, comportements stéréotypés, divagations ;
- Les troubles des conduites élémentaires : alimentaire, sexuel ou du rythme veille/sommeil ;
- Les troubles psychiatriques à savoir :
    - Les troubles de l'humeur : symptômes dépressifs, troubles anxieux ;
    - Les modifications de la personnalité : indifférence affective, désintérêt ;
    - Les troubles psychotiques : idées délirantes, hallucinations, paranoïa.

Selon une autre classification proposée par l'European Alzheimer Disease Consortium (32,33), les troubles du comportement peuvent être répartis en 4 syndromes :

- L'hyperactivité comprenant l'agitation, la désinhibition, l'irritabilité, les comportements moteurs aberrants et l'euphorie ;
- La psychose dont le délire, les hallucinations et les troubles du sommeil ;
- L'affectif impliquant la dépression et l'anxiété ;
- L'apathie incluant l'apathie et les troubles de l'appétit.

En pratique courante, la classification la plus utilisée rassemble les troubles du comportement en 4 (ou 5) groupes :

- Les symptômes affectifs et émotionnels (parfois divisés en troubles affectifs d'une part et en troubles émotionnels et de la motivation d'autre part) : la dépression, l'anxiété, les perturbations émotionnelles, l'exaltation de l'humeur, l'apathie, les conduites régressives ;
- Les symptômes psychotiques : les hallucinations, les troubles perceptifs, les idées délirantes ;
- Les troubles des conduites élémentaires : le sommeil, les conduites alimentaires et la sexualité ;
- Les symptômes comportementaux proprement dits : l'agitation, l'agressivité, l'instabilité psychomotrice, les compulsions.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.2.3. Physiopathologie / Etiologies des troubles du comportement

Les troubles du comportement ont une origine multifactorielle impliquant des facteurs environnementaux, des anomalies neurochimiques, neurofonctionnelles ou neurobiologiques, les antécédents psychiatriques (y compris la personnalité prémorbide), l'histoire sociale, les antécédents familiaux, les atteintes somatiques et la susceptibilité génétique (4).

Les différentes étiologies des troubles du comportement chez le sujet âgé peuvent provenir à la fois du sujet lui-même (habitudes, histoire de vie, comorbidités), de son environnement (lieu de vie, aidants, soignants) ou encore de sa pathologie démentielle lorsqu'elle est présente (modifications neurobiologiques, troubles cognitifs) (18). Ces facteurs pourraient agir comme des facteurs prédisposants, en créant une situation de vulnérabilité pouvant contribuer à la diminution de l'adaptabilité de la personne âgée à son environnement.

Sur cette vulnérabilité, d'autres facteurs cette fois-ci déclenchants pourraient entraîner la symptomatologie comportementale. Il s'agirait ici de tout évènement susceptible de représenter un stress pour la personne âgée déjà vulnérable par ses facteurs prédisposants : évènements familiaux, changement du cadre de vie ou situations de conflit, changement dans l'organisation de la prise en charge. Comme le montrent les tableaux 2 et 3, diverses situations ou médicaments peuvent être des facteurs déclenchants ou aggravants un trouble du comportement (34).

Tableau 2 : Troubles du comportement aggravés par des événements environnementaux

Source : Lebert et Blanquart 2004 (34)

Symptômes	**Situations d'aggravation des symptômes**
Tristesse, anxiété	Mises en échec et remarques négatives Être seul Inconfort (vêtements, fauteuil, lit...)
Irritabilité, agitation	Mises en échec, remarques négatives et infantilisantes Température froide par exemple pour la toilette Environnement bruyant
Troubles de perception	Reflets des lumières dans les vitres
Instabilité psychomotrice	Absence d'espace dans le lieu de vie, peu de sorties
Grignotage	Libre accès à l'alimentation

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 3 : Troubles du comportement d'origine médicamenteuse lors de démence

Source : Lebert et Blanquart 2004 (34)

Symptômes	Classes pharmacologiques responsables des symptômes
Apathie	Neuroleptiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
Hypersomnie	Neuroleptiques, benzodiazépines
Euphorie	Agents sérotoninergiques, œstrogènes, corticoïdes
Désinhibition	Mémantine
Instabilité psychomotrice	Neuroleptiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
Hallucinations	Agonistes dopaminergiques, anticholinergiques Anticholinestérasiques, corticoïdes

Les causes des troubles du comportement sont généralement réparties autour de 3 facteurs qui, isolés ou mis ensemble, participent à la survenue d'un trouble du comportement chez un sujet âgé. Il s'agit notamment :

- **Des facteurs propres à la maladie de la personne âgée** (cognitifs y compris les pathologies démentielles, neurobiologiques) ;
- **Des facteurs propres à la personne âgée** (somatiques, psychologiques et psychiatriques) : confusion mentale, douleur, affections intercurrentes (fièvre, globe vésical, troubles sensoriels), iatrogénie, personnalité préexistante ;
- **Des facteurs écologiques** (liés à l'environnement, aux prestataires de soins) : environnement physique non familier, bruyant, stimulation insuffisante ou excessive, équipe soignante ou entourage inadaptés ou non formés, conflit familial, évènement douloureux récent.

- **Facteurs propres à la maladie de la personne âgée**
  - ***Troubles cognitifs***

De nombreux facteurs propres aux pathologies de la personne âgée influencent la survenue des troubles du comportement. Du fait de la grande variabilité de ces pathologies, et de la fréquence accrue des TNC chez les personnes âgées, nous décrirons ici essentiellement les facteurs liés à leur présence chez le sujet âgé. Dans le cas spécifique des personnes âgées atteintes de démence, selon une revue de littérature récente, la survenue des troubles du comportement provient d'une interaction entre les facteurs liés au patient, les facteurs liés aux aidants, les facteurs environnementaux et l'adjonction de pathologies neurodégénératives (35).

L'association de ces facteurs entre eux et avec la survenue des troubles du comportement a fait l'objet de plusieurs modèles conceptuels dont celui de Marin et al., comme le montre la figure 2 (4).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

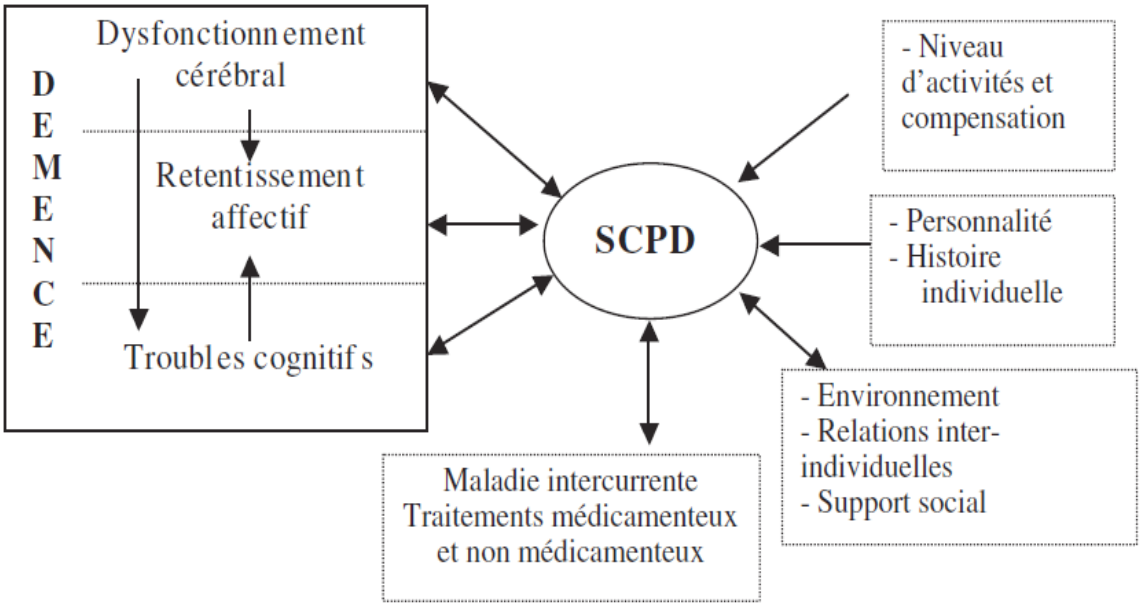


Figure 2 : Facteurs étiologiques des SSPCD

Source : Benoit et al. 2005 (4)

- ***Facteurs neurobiologiques***

Avec le développement de la neuro-imagerie et la neuropathologie, plusieurs études ont tenté de comprendre les déterminants de la survenue des symptômes comportementaux notamment dans la démence qui y est fréquemment associée. Plusieurs hypothèses sont ainsi évoquées.

Il pourrait exister un lien entre la neuro-inflammation et la survenue de troubles du comportement dans la MA (36). L'hypothèse d'une déficience cholinergique a été également évoquée du fait de l'amélioration des symptômes avec un traitement par des agents cholinomimétiques (37,38).

Il existe également des mécanismes expliquant la survenue de certains symptômes comportementaux spécifiques tels que l'agitation, le délire, les hallucinations, la dépression ou l'apathie, ou de groupes de symptômes (psychotiques, affectifs).

Selon une revue de la littérature réalisée par Casanova et al., les symptômes psychotiques chez les patients atteints de démence seraient liés à une atteinte du lobe frontal et/ou des régions limbiques (39). Une hypoperfusion des régions frontales et une atrophie plus importante des régions frontales et temporales ont été identifiées chez des personnes âgées présentant des symptômes psychotiques (40–42). Un taux élevé de dégénérescence neurofibrillaire ou de la densité des plaques séniles au niveau orbitofrontal et dans le pro-subiculum, a été associé également aux symptômes psychotiques (43) de même qu'un déficit cholinergique plus important (44).

Selon une étude publiée en 2015, les personnes âgées atteintes de MCI ou de démence qui présentent une agitation, ont une atteinte préférentielle du lobe frontal, comparativement aux personnes âgées avec MCI ou démence qui n'ont pas d'agitation (45). Dans le même ordre d'idées, les comportements agressifs, agités, désinhibés, ou délirants ont également été associés à l'atteinte

Licence CC BY-NC-ND 3.0

des circuits frontaux sous-corticaux (44). L'agressivité a été significativement et positivement corrélée avec le niveau plasmatique du facteur neurotrophique issu du cerveau (46).
Le délire a été associé à une augmentation des récepteurs muscariniques dans le cortex orbitofrontal (47) et à la présence de lacunes dans les noyaux gris centraux gauches dans la MA avec un Odds Ratio (OR) de 2,5 et un intervalle de confiance à 95% ($IC_{95\%}$) entre 1,2 et 5,4 (48). Dans une autre étude réalisée au Japon, le délire a été associé à une atrophie fronto-temporale chez les patients présentant un MCI (49).
Une association statistiquement significative a été retrouvée entre les hallucinations et les lacunes dans les noyaux gris centraux gauches (OR=3,3 ; $IC_{95\%}$:1,3-8,0) (48). D'autres études ont démontré une implication des lobes occipitaux dans la survenue des hallucinations (39).
Dans certaines études, l'anxiété et l'irritabilité sont associées à de plus grands dépôts amyloïdes dans le processus neurodégénératif menant à la MA (50). Pour d'autres études, l'anxiété est corrélée à une concentration anormale de protéine Aβ42 dans le liquide céphalorachidien (OR=2,3 ; $IC_{95\%}$: 1,6-3,3), de protéine totale TAU (OR=2,6 ; $IC_{95\%}$: 1,9-3,6) ou des deux (OR=3,1 ; $IC_{95\%}$: 2,0-4,7). Par contre, l'agitation et l'irritabilité sont associées uniquement aux concentrations anormales de protéine Aβ42 (OR=2,2 ; $IC_{95\%}$: 1,5-3,3) (51).
La survenue de la dépression a été liée à une atrophie de l'hippocampe (52), des lacunes dans les noyaux gris centraux droits (OR=2,1 ; $IC_{95\%}$: 1,0-4,5) (48) ainsi qu'une atrophie du lobe temporal médian dans la MA (53). Une hypoperfusion des régions frontales (54,55) ainsi qu'une plus grande perte cellulaire au niveau du locus coeruleus et une diminution du taux de recapture de la sérotonine au niveau cortical (56) ont été constatées chez des personnes avec MA présentant une dépression. Un volume significativement plus diminué de la substance grise orbitofrontale chez les sujets dépressifs a été identifié (57).
Des études ont démontré qu'il existe une association significative entre l'apathie et des changements structurels du gyrus cingulaire antérieur (58), en particulier l'association entre la sévérité de l'apathie et la diminution de la substance grise au niveau du cortex cingulaire antérieur droit (57). Selon certaines études, l'apathie a été corrélée à une perturbation olfactive chez les personnes présentant une MA (59). L'existence d'une relation entre une hypoperfusion prédominant au niveau des régions fronto-médianes et l'apathie a été également mise en évidence en imagerie fonctionnelle (60–63), de même qu'une atteinte des systèmes dopaminergiques et cholinergiques (35) et une augmentation de la disponibilité des récepteurs D2 et D3 dans le striatum (35). Dans sa dimension phénoménologique, l'apathie peut être considérée comme la conséquence d'un mécanisme altérant l'élaboration, l'exécution et le contrôle des comportements dirigés vers un but (64). Il s'agira donc ici d'une atteinte de l'une ou l'autre des étapes nécessaires à la réalisation d'un comportement, notamment du système associant le cortex frontal aux noyaux gris centraux, impliqué dans la genèse et la régulation des comportements dirigés vers un but (24,65).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

D'autres corrélations anatomocliniques ont été établies par Touchon et al. chez les personnes atteintes de démence (tableau 4) (66).

Tableau 4 : Hypothèses relatives aux corrélations anatomocliniques et biologiques des SSPCD

Source : Touchon et al. 1998 (66)

Symptômes	**Localisation des dysfonctionnements cérébraux**	**Récepteurs impliqués**
Apathie	Région frontale et cingulaire	Acétylcholine, noradrénaline
Dépression	Lésions locus coeruleus	Noradrénaline, sérotonine
Exaltation de l'humeur	Non déterminée	Balance dopamino-cholinergique
Hallucinations	Cortex temporal	Balance dopamino-cholinergique
Idées délirantes	Cortex frontal	Acétylcholine
Anxiété	Non déterminée	Sérotonine
Agressivité	Cortex temporal antérieur gauche Cortex frontal dorso-latéral droit et gauche	Non déterminés
Déambulation	Région orbito-frontale	Sérotonine
Troubles alimentaires	Région frontale interne gauche	Non déterminés

- **Facteurs propres à la personne âgée**
  - ***Facteurs somatiques***

Les caractéristiques médicales d'une personne âgée peuvent participer à la survenue de symptômes comportementaux, notamment si elle se retrouve dans une situation de dépendance. Ces comorbidités sont souvent sous-diagnostiquées lorsque les personnes âgées sont atteintes de troubles cognitifs, comme le montre une étude réalisée aux Etats-Unis, qui a révélé que 36% des personnes atteintes de démence avaient une maladie concomitante aux troubles du comportement qui était non diagnostiquée (67).

Probablement et en partie en raison des difficultés de communication, des symptômes comme la douleur sont sous diagnostiqués chez les personnes atteintes de démence comparativement aux personnes sans déficience cognitive (67–70). Des études suggèrent que les personnes âgées présentant une démence ressentent des symptômes douloureux d'intensité plus sévère que les personnes âgées sans démence (71). Lorsqu'elle est présente, la douleur est associée à des comportements de type agressif et il a été démontré que la prise en charge des douleurs pouvait réduire la présence des troubles du comportement chez les personnes avec démence (72,73).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Au-delà de ces comorbidités, la réduction des capacités fonctionnelles (liée à l'âge et au déficit cognitif), les déficiences sensorielles et les difficultés de communication sont également présentes chez le sujet âgé, notamment en cas de démence (74). La réduction des capacités fonctionnelles peut être source de stress chez le sujet âgé. Aggravée en cas de déficience cognitive, cette réduction des capacités a pour conséquence des difficultés à exprimer ses besoins, qui peuvent donc être insatisfaits et aggraver le stress déjà présent.

Dans cette approche, un modèle comportemental dicté par les besoins a été proposé pour expliquer la genèse des troubles du comportement chez les personnes atteintes de démence (75). Dans ce modèle, les troubles du comportement sont la cause de besoins insatisfaits ou peu satisfaits de la personne atteinte de démence, qui sont à leur tour à la fois dus aux limitations des capacités, au manque d'activités de la personne malade ou aux difficultés à exprimer ses besoins (75).

Les déficiences sensorielles quant à elles, pourraient entraîner une mauvaise interprétation des stimuli environnementaux qui entraînerait à son tour la survenue d'un trouble du comportement. Des études ont démontré un lien entre la survenue d'hallucinations visuelles et d'agitation verbale avec la présence de troubles de la vision (76). De même qu'une étude a évoqué la possibilité d'un lien entre les troubles de l'audition et l'agitation (77). Il a été également démontré qu'une bonne correction des troubles auditifs ou visuels a un impact sur la réduction des troubles du comportement chez le sujet âgé (78).

- ***Facteurs psychologiques et psychiatriques***

Le rôle des troubles de la personnalité dans la survenue des troubles du comportement a été souligné (79) notamment celui d'une personnalité pré-morbide (80). L'existence d'une personnalité pré-morbide pourrait agir comme un frein au contrôle inhibiteur des comportements et créer un déséquilibre entre les stimuli environnementaux et le comportement attendu. De plus, la présence de pathologies psychiatriques et leur modalité de prise en charge pourraient à la fois être la source ou le facteur d'aggravation des troubles du comportement (81).

- **Facteurs écologiques**
  - ***Facteurs environnementaux***

Selon la théorie de la presse environnementale de Lawton et Simon (1968), moins un individu possède de capacités, plus il est vulnérable aux changements de l'environnement. Inversement, plus il est compétent, moins il est vulnérable aux changements de l'environnement (82). L'équilibre entre les stimuli environnementaux et les ressources d'une personne est nécessaire pour une meilleure adaptabilité de cette dernière et donc un comportement approprié. Ainsi, des niveaux inappropriés de stimuli pourraient agir comme des facteurs de stress, en entraînant soit une stimulation excessive soit une stimulation insuffisante, ou être source de stimuli trompeurs, pouvant tous produire des comportements non adaptés (83). La survenue de troubles du comportement

Licence CC BY-NC-ND 3.0

résulterait donc d'un déséquilibre entre les exigences de l'environnement et les ressources propres à l'individu.

Plusieurs modèles ont été utilisés pour mieux appréhender la genèse des troubles du comportement résultant d'un environnement non adapté (35).

Dans le modèle dit « de seuil de stress progressivement réduit », le comportement est pris comme la résultante de la capacité à traiter les stimuli environnementaux. Dans ce modèle, la personne âgée atteinte de démence est considérée comme une personne avec une capacité de traitement des stimuli réduite, un seuil de stress diminué et un potentiel de frustration augmenté (35). Dans ce contexte, tout changement environnemental externe ou interne dans la vie de l'individu pourrait être source de stress (changements dans la routine, environnementaux, physiques et sociaux avec un excès ou un manque de stimuli) (84).

Il existe également un autre modèle comportemental qui considère le contexte environnemental comme une série de quatre couches, qui doivent être traversées successivement par un individu. Ces quatre couches seraient composées comme suit :

- Des objets (outils physiques ou objets à la maison) ;
- Des activités de la vie quotidienne (habillage, bain, toilette) ;
- De l'organisation sociale (composition du ménage et autres ressources sociales) ;
- De la culture (valeurs et croyances qui façonnent la fourniture de soins à domicile).

Dans ce contexte, le sujet âgé présenterait des difficultés à passer à travers chaque couche, sa réponse serait donc automatiquement inadaptée par rapport aux stimuli envoyés (35).

- ***Facteurs liés aux prestataires de soins***

La relation entre une personne âgée et son (ses) soignant(s) a un impact important dans la survenue des troubles du comportement chez cette dernière. La présence de troubles du comportement chez une personne âgée entraîne des impacts négatifs sur ses aidants, notamment le stress et une importante morbidité psychologique et psychiatrique. Le stress des aidants pourrait avoir pour conséquence une augmentation des troubles du comportement chez la personne âgée (85), de la même façon que le stress des soignants (86). De nombreuses études ont démontré que la perception du symptôme comportemental de la personne âgée par le soignant, pouvait influencer ses attitudes vis-à-vis de celle-ci. Ainsi, des attitudes négatives des prestataires de soins pourraient engendrer un déséquilibre entre leurs attentes et celles de la personne malade, entraînant le déclenchement ou l'aggravation des troubles du comportement chez le sujet âgé. Des attitudes de douceur (tenir par la main, tapoter doucement le bras, parler avec calme…) ou encore de bonnes interactions avec la personne malade permettraient de réduire l'intensité des comportements agités (87).

La perception selon laquelle le trouble du comportement est une conséquence et un symptôme de la maladie devrait donc permettre une meilleure acceptation des symptômes (88).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

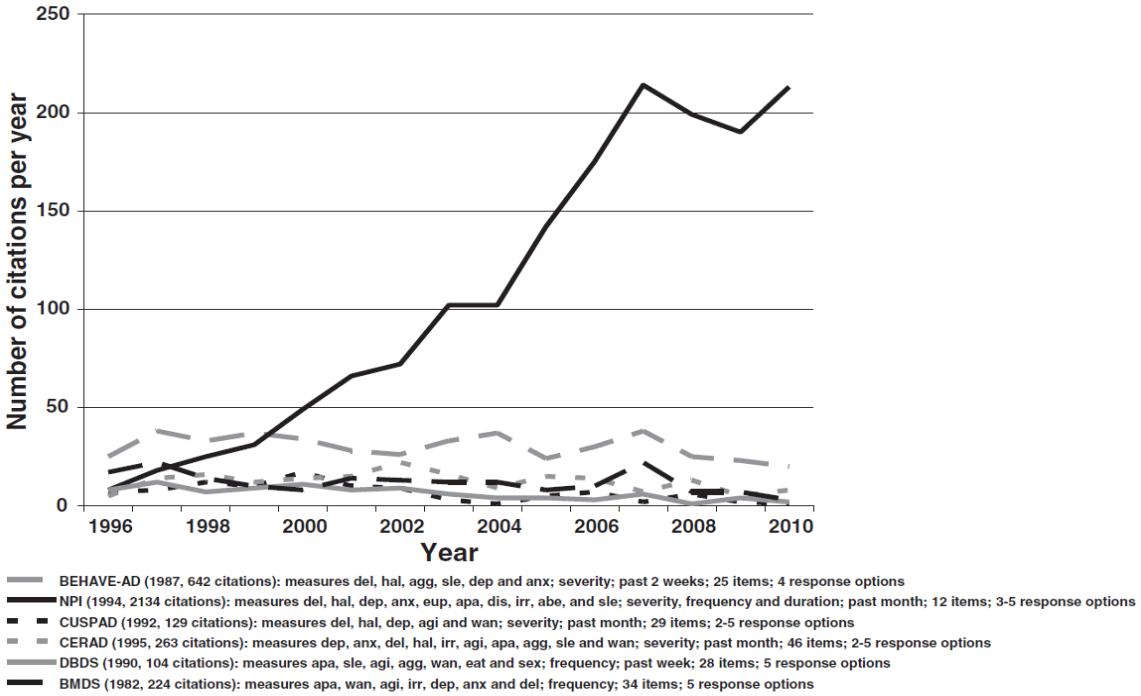
I.2.4. Evaluation des troubles du comportement

- **Outils d'évaluation des troubles du comportement**

De nombreux outils permettent d'évaluer les troubles du comportement chez le sujet âgé.

Ces outils sont proposés en fonction de la population cible (personnes atteintes de démence, sujets âgés, tous types de population), de l'environnement (en population, à domicile, en institution, à l'hôpital), des personnes interrogées (aidants, soignants…).

Une revue de littérature réalisée par Van Der Linde et al., a identifié 83 instruments utilisés pour évaluer les troubles du comportement dont 32 fréquemment utilisés (89). Parmi ces instruments, l'Inventaire Neuropsychiatrique (NeuroPsychiatric Inventory : NPI) demeure l'outil le plus cité dans les études comme le montre la figure 3 (90).



Légende : BEHAVE-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale, NPI: Neuropsychiatric Inventory, CUSPAD: Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease, CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Behavioural Rating Scale, DBDS: Dementia Behaviour Disturbance Scale, BMDS: Behaviour and Mood Disturbance Scale

Figure 3. Nombre de citations par an des instruments d'évaluation des troubles du comportement

Source : Van Der Linde et al. 2013 (90)

De nombreux outils d'évaluation via des questions ou des entretiens semi-structurés permettent ainsi de faire une hétéroévaluation des symptômes comportementaux de façon globale ou spécifique (90).

Parmi les échelles d'évaluation globale, outre le NPI qui est le plus utilisé, nous pouvons citer :

- L'échelle "Behavioral pathology in Alzheimer's Disease" (Behave-AD) (91).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Développé par Reisberg et al., en 1987, il s'agit d'une échelle qui a été conçue pour rechercher des troubles du comportement spécifiques à la MA.

- L'échelle d'évaluation du comportement du consortium visant à établir un registre de la MA (Consortium to Establish a Registry in Alzheimer Disease : CERAD) (92).
- L'échelle comportementale de la démence (ECD) conçu par le Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives (GRECO) et destiné à évaluer les symptômes comportementaux en cas de démence au stade sévère ou en institution (93).
- Le questionnaire de dyscontrôle comportemental qui permet d'évaluer les troubles du comportement dans la démence de type Alzheimer (94).

Il existe également de nombreux outils qui ont été développés pour évaluer spécifiquement certains troubles du comportement tels que la dépression (95,96), l'agitation (97) ou encore l'apathie (98,99).

- **Inventaire neuropsychiatrique**

Le NPI est un instrument qui a été développé par Cummings et al., en 1994 pour évaluer les troubles du comportement survenant chez les patients atteints de démence (100). Il évalue les idées délirantes, les hallucinations, l'agitation/agressivité, la dépression/dysphorie, l'anxiété, l'exaltation de l'humeur/euphorie, l'apathie/indifférence, la désinhibition, l'irritabilité/instabilité de l'humeur et le comportement moteur aberrant. Deux domaines neurovégétatifs (sommeil, appétit/troubles de l'appétit) ont été ajoutés en 1997 (101) pour fournir un profil plus complet des changements de comportement dans la démence. Un score de détresse des aidants a été ajouté à l'outil pour améliorer son utilité dans la prise en charge des patients.

C'est un instrument basé sur des entretiens avec l'entourage et les soignants du sujet, qui permet d'évaluer la présence de troubles du comportement pendant le mois précédant l'évaluation. Il est considéré comme avantageux par rapport à d'autres instruments parce que les questions sont abordées d'une manière efficace et complète, grâce à l'utilisation de questions de dépistage qui permettent d'évaluer la présence ou l'absence de chaque comportement cible. Si le comportement est absent, les questions suivantes ne sont pas posées. Si le comportement est présent, une information plus complète avec des sous questions est obtenue sur le retentissement, la fréquence et la gravité des troubles du comportement. Lorsqu'il est présent, un score de chaque domaine de comportement est ainsi obtenu en faisant le produit de la fréquence et de la gravité. A la fin de l'entretien, un score total de l'outil est calculé en additionnant les scores individuels de chaque domaine (excepté celui du retentissement) et un score total de retentissement est obtenu en additionnant les différents sous-scores de retentissement de chaque domaine.

Il existe peu d'informations sur la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de cet instrument. Néanmoins, le NPI a montré une bonne fiabilité intra et inter-juges

Licence CC BY-NC-ND 3.0

(93,6% à 100% pour des comportements différents) (101). Il existe plusieurs traductions validées de l'outil au Brésil (102), en Norvège (103), en Espagne (104).
Le NPI présente de nombreux avantages par rapport aux autres outils. Il s'agit du seul outil permettant d'évaluer la gravité des symptômes, le retentissement sur les aidants et/ou la fréquence des symptômes. De plus, parmi les instruments qui évaluent tous les troubles du comportement, il est celui qui évalue le plus de symptômes, avec le moins d'items (89). Il s'agit cependant d'une évaluation globale des troubles du comportement et l'utilisation complémentaire d'échelles permettant l'évaluation de symptômes spécifiques peut s'avérer utile (105).
Initialement proposé pour l'évaluation des troubles du comportement chez les personnes atteintes de démence, l'utilisation du NPI s'est très vite élargie à des populations âgées indemnes de démence et de nombreuses versions ont ainsi été créées pour répondre aux besoins. Son utilisation s'est également élargie en dehors du contexte hospitalier dans des études en communauté ou en population générale. En ASS, le NPI a été utilisé et validé au Nigéria et en Tanzanie (7,8,106).
En dehors de la version complète du NPI, une version équipe soignante (NPI-ES) a été développée pour être utilisé auprès des patients en institution (107). Une version réduite (NPI Questionnaire : NPI-Q) a été également développée pour une brève évaluation clinique (108).

Dans sa version complète, le NPI permet d'évaluer à la fois la présence ou non des symptômes comportementaux chez le sujet âgé, mais également la fréquence et la gravité ainsi que le retentissement des symptômes sur l'aidant. En pratique clinique le score « fréquence x gravité » pour chaque domaine est le plus pertinent car il permet de savoir si ce symptôme est cliniquement significatif. Un score supérieur à 2 est considéré comme pathologique.
Dans la version réduite du NPI (le NPI-Q), lorsque les troubles du comportement sont présents, seuls la gravité et le retentissement de ces troubles sont relevés (108). Cette version ne permet donc pas de prédire si le symptôme présent est cliniquement pathologique, dans la mesure où le calcul du score « fréquence x gravité » ne peut se faire (**voir annexe 1**). Il s'agit d'une version qui a été proposée afin de pouvoir être utilisée au domicile des patients ou en population générale. Il s'agit de la version utilisée dans nos travaux.

I.2.5. Prévention et prise en charge des troubles du comportement

Aucune étude n'a été réalisée sur la prévention des troubles du comportement chez les sujets âgés, comme le souligne une revue récente réalisée en 2015 (35).
La prise en charge des troubles du comportement a fait l'objet de nombreuses publications. A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif de ces symptômes chez le sujet âgé. Il n'existe également pas de consensus sur la manière de prendre en charge ces symptômes, même si des recommandations existent. Ce manque de consensus est lié spécifiquement à la complexité des facteurs participant au déterminisme des troubles du comportement. De plus, compte tenu du rôle

Licence CC BY-NC-ND 3.0

important des aidants dans la prise en charge, la thérapeutique de ces symptômes doit inclure à la fois le patient lui-même et son (ses) aidant(s).
Le traitement des troubles du comportement se fait à travers deux approches : une approche pharmacologique et une approche non pharmacologique (ou non médicamenteuse).

- **Prise en charge pharmacologique**

Aucun traitement médicamenteux n'a démontré à ce jour son efficacité pour le traitement des troubles du comportement. Les médicaments utilisés dans la prise en charge de ces symptômes sont les antipsychotiques, les antidépresseurs, les anticonvulsivants, les benzodiazépines, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine.

- ***Antipsychotiques***

L'utilisation des antipsychotiques dans le traitement de l'agitation, de l'agressivité ou de symptômes psychotiques a fait l'objet de plusieurs publications notamment en ce qui concerne l'halopéridol ou les antipsychotiques atypiques tels que la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine ou la quietiapine (109–112). Selon les auteurs, des symptômes tels que l'agitation ou l'agressivité peuvent être réduits par l'halopéridol ou l'olanzapine (109–111).
De façon globale, les antipsychotiques atypiques ont montré des effets bénéfiques sur des comportements tels que la colère, l'agressivité et les idées paranoïaques (113). Malgré ces effets potentiellement bénéfiques, l'usage des antipsychotiques reste très limité du fait de leurs effets secondaires en population générale, et chez les personnes âgées, en particulier celles atteintes de démence, mais également d'un risque accru de mortalité évoqué chez ces patients (114–117).

- ***Antidépresseurs***

Les antidépresseurs de type tricyclique et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (citalopram, sertraline) ont montré des effets positifs dans l'amélioration de symptômes dépressifs mais également de l'agitation ou de symptômes psychotiques dans de nombreuses études (118,119). Des effets secondaires portant sur l'altération de la cognition ou encore des anomalies du rythme cardiaque ont toutefois été rapportés et nécessitent la prudence lors de leur utilisation chez le sujet âgé.

- ***Anticonvulsivants***

Même si peu d'études ont été réalisées sur l'usage des anticonvulsivants dans la thérapeutique des troubles du comportement (35), des études ont rapporté que l'usage de l'acide valproïque ou de la carbamazépine ont un bénéfice dans la réduction de symptômes comme l'agitation (120–122).

- ***Benzodiazépines***

Compte tenu de leurs effets secondaires, l'usage des benzodiazépines dans le traitement des troubles du comportement n'est recommandé qu'en cas de crise aigüe. Aucun essai clinique randomisé n'a évalué leur usage pour cette indication (35).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- ***Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase***

Dans la littérature, l'efficacité des anticholinestérasiques (donézépil, métrifonate, rivastigmine) dans la prise en charge des troubles du comportement a souvent été mitigée (123–127).

- ***Mémantine***

Même si peu d'études ont porté sur l'usage de la mémantine, elle pourrait avoir un effet bénéfique dans le traitement des troubles du comportement notamment l'irritabilité, l'agitation, l'agressivité (128–130).

Les indications, efficacités et effets secondaires des traitements pharmacologiques utilisés dans la prise en charge des troubles du comportement selon la HAS en 2009 sont résumés dans le tableau 5 (31).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 5 : Indications, efficacité et effets secondaires des médicaments utilisés dans le traitement des troubles du comportement

Source : HAS 2009 (31)

Classe médicamenteuse	Molécules	Indication	Efficacité	Effets secondaires
Antipsychotiques ou neuroleptiques	• Typiques : Halopéridol (Haldol®) • Atypiques : Risperidone (Risperdal®) Olanzapine (Zyprexa®) Quetiapine (Seroquel®) Aripiprazole (Abilify®)	Agitation et agressivité sévère Symptômes psychotiques sévères	Plus efficaces en cas de symptômes sévères Quetiapine : le plus utilisé mais pas d'efficacité démontrée Antipsychotiques typiques : plus d'effets secondaires Haldol : rapidité d'action de moins de 30 minutes	Symptômes extrapyramidaux Symptômes anticholinergiques Infections respiratoires et urinaires Œdème périphérique Syndrome métabolique Prise de poids avec Olanzapine et Quetiapine
Antidépresseurs	• Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) : Citalopram (Celexa®), Sertraline (Zoloft®), Escitalopram (Cipralex®) • Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) Venlafaxine (Effexor®), Duloxétine (Cymbalta®) • Mirtazapine (Remeron®) • Trazodone (Dezyrel®)	Agitation, agressivité, dépression Symptômes psychotiques	Données insuffisantes sur l'efficacité	Symptômes gastro-intestinaux Akathisie, symptômes extra-pyramidaux Troubles du sommeil Chutes Saignements digestifs Allongement du QT avec Escitalopram

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 5 (suite) : Indications, efficacité et effets secondaires des médicaments utilisés dans le traitement des troubles du comportement, Source HAS 2009

Classe médicamenteuse	Molécules	Indication	Efficacité	Effets secondaires
Anticonvulsivants	• Carbamazepine (Tegretol®) • Acide Valproïque (Dépakine®) • Anticonvulsivants de nouvelle génération	Agitation	Acide valproïque : Inefficace, mal toléré et contre-indiqué chez les patients avec démence Anticonvulsivants de nouvelle génération : pas d'étude démontrant leur efficacité	
Benzodiazépines	• Lorazepan (Ativan®) • Oxazepan (Serax®) • Temazepam (Restoril®)	Agitation	Effet sédatif non spécifique et anxiolytique	Chutes, ataxie Somnolence excessive Troubles de la conscience Aggravation des troubles cognitifs Délire Risque de dépendance et phénomène de sevrage Désinhibition paradoxale
Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	• Donezepil (Aricept®) • Rivastigmine (Exelon®) • Galantamine (Reminyl®)	Atténuer les symptômes neuropsychiatriques ou diminuer le risque d'apparition de troubles du comportement dans la MA légère à modérée	Inefficace sur les troubles du comportement graves	Aggravation possible des troubles du comportement après sevrage trop rapide Effets gastro-intestinaux Troubles du sommeil
Mémantine	• Ebixa®	Irritabilité, agitation, agressivité, psychose dans les démences modérées à sévères	Bénéfices légers	Etourdissement Confusion Céphalées Hypertension artérielle

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Prise en charge non pharmacologique**

La prise en charge non pharmacologique des troubles du comportement requiert un nombre varié d'interventions ciblant la personne atteinte, ses aidants ou les deux. Compte tenu des difficultés de la prise en charge pharmacologique de ces symptômes, les interventions non médicamenteuses représentent aujourd'hui le premier recours proposé dans les consensus et les recommandations (131,132). Cependant, selon une revue récente publiée en 2015 (35), les interventions non médicamenteuses restent encore sous-utilisées, les prestataires de soins préférant les médicaments notamment pour des raisons pratiques telles que :

- Insuffisance de preuves d'une réelle efficacité comparativement aux médicaments (133–135) ;
- Manque ou insuffisance de compétences des prestataires de soins sur l'utilisation de ce type d'intervention (136) ;
- Manque de directives claires sur la stratégie thérapeutique, de temps et de remboursement de ces approches par les systèmes sanitaires.

Il n'existe pas de classification des interventions non médicamenteuses portant sur les troubles du comportement. Ces interventions sont extrêmement variables et il peut s'agir :

- D'interventions **portant sur la vie quotidienne** : orientation, stimulation multisensorielle ;
- D'interventions **portant sur la cognition** : stimulation cognitive, ateliers mémoire ;
- D'interventions **portant sur l'activité motrice (autonomie fonctionnelle)** : activité physique, ergothérapie ;
- D'interventions **sur les fonctions de communication** : orthophonie ;
- D'interventions portant **sur le comportement** : animations flash, musique, danse, incitation au mouvement, thérapie par empathie, aromathérapie, stimulation multisensorielle, thérapie de la présence simulée, massage, thérapie par les animaux familiers, luminothérapie ;
- D'interventions **liées à des activités spécifiques** : toilette, habillage, repas.

De façon schématique, les interventions non médicamenteuses sont réparties en trois catégories :

- Les interventions qui **ciblent la personne atteinte de démence** ;
- Les interventions qui **ciblent les aidants ou soignants**, (soutien des aidants, formation des prestataires de soins, utilisation d'approches de résolution des problèmes) ;
- Les interventions qui **portent sur une modification de l'environnement** (137–143).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Parmi les interventions non médicamenteuses, les interventions de psychoéducation auprès des aidants représentent les plus efficaces comparativement à l'usage des médicaments (35).

Le tableau 6 résume les indications et efficacité des interventions non médicamenteuses utilisées dans le traitement des troubles du comportement selon la HAS en 2009 (31).

Tableau 6 : Indications et efficacité des interventions non médicamenteuses utilisées dans le traitement des troubles du comportement

Source : HAS 2009 (31)

Cible, interventions, indications	**Efficacité / effets secondaires**
- **Interventions portant sur la personne atteinte de démence**	
Interventions sur les sens	
• **Aromathérapie** Indication : agitation	Efficace dans certaines études (144–146) Pas d'efficacité dans d'autres (147,148) Effets secondaires : agressivité (137,149)
• **Massages** Indication : agitation	Réduction de l'agitation (144,150,151) Effets secondaires : agressivité (137,149)
• **Musicothérapie** Indications : agitation, anxiété, agressivité, dépression	Réduction de l'agitation et l'anxiété (152,153), de l'agressivité (139,143,154) et la dépression (155) Pas d'effet bénéfique dans une autre étude (149) Effets secondaires : agressivité (137,149)
Exercice physique Indication : dépression	Réduction de la dépression dans des essais randomisés (156,157) Pas de bénéfice dans une revue systématique (137)
- **Interventions centrées sur l'environnement**	
Environnement accueillant Indications : agitation, anxiété, agressivité	Réduction de l'anxiété, l'agressivité et l'agitation (158,159) Réduction de l'agitation ou de la déambulation (160)
Chambres multisensorielles Indication : troubles de l'humeur	Efficacité sur l'humeur des personnes atteintes de démence (161,162) Pas d'apport supplémentaire par rapport à d'autres méthodes (163)
Animal de compagnie Indications : agitation, agressivité	Réduction de l'agitation, de l'agressivité verbale ou de l'anxiété chez les personnes atteintes de démences (35,164)
Soutien des aidants et/ou des soignants Indication : prise en charge globale	Efficacité du partenariat personnel soignant / famille (35,165,166) Réduction significative de la fréquence des troubles du comportement par les programmes de prise en charge (167–169)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Chapitre II. Epidémiologie des troubles du comportement

II.1. Prévalence des troubles du comportement

- **Au niveau mondial**

Globalement, la prévalence des troubles du comportement est extrêmement variable suivant les études et les méthodes utilisées. Ils sont présents dans 50,0 à 100,0% des cas de démence et les plus cités sont l'apathie, la dépression et l'agressivité (4,35,170,171). Les troubles du comportement les plus fréquemment évoqués chez les personnes âgées sont variables en fonction du statut cognitif. L'agitation et l'apathie ont été les symptômes les plus évoqués dans la MA (45,172) tandis que la dépression, l'apathie et l'anxiété ont été les symptômes les plus évoqués dans le MCI (5,19).

Dans une revue de littérature publiée en 2009 par Kar et al., une prévalence de 55,9% a été identifiée pour l'agitation et une prévalence entre 41,2 à 63,0% a été identifiée pour les illusions (173). Des prévalences de 21,0 à 26,0% pour les hallucinations, 70,0% pour l'apathie, 35,0 à 76,0% pour l'anxiété et 26,0 à 61,0% pour les troubles du sommeil ont été par ailleurs constatées dans la même étude (173).

Une étude multicentrique portant sur 17 PRFI incluant 555 patients souffrant de démence, a retrouvé une prévalence de 70,9% d'au moins un symptôme et de 16,3% de 3 symptômes ou plus (174).

En fonction des continents des données variables existent sur la prévalence des troubles du comportement.

- ***<u>En Europe</u>***

En France, une étude effectuée dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique du réseau français sur la MA, a retrouvé en 2003 une prévalence de 92,5% de troubles du comportement chez les patients avec un score Mini Mental State Examination (MMSE) entre 11 et 20 et de 84,0% chez les patients avec un MMSE entre 21 et 30 (172).

En Belgique, de nombreuses études réalisées dans des cliniques de la mémoire chez les personnes présentant le MCI ou la MA ont été publiées de 2013 à 2015 (45,175,176). Dans ces études, la prévalence des troubles du comportement a été de 76,0% dans la MA et de 60,0% dans le MCI. Les troubles du comportement les plus fréquents ont été la dépression et l'agitation, respectivement chez les personnes souffrant de MCI et de MA (176).

En Italie, dans une étude transversale réalisée chez 431 patients souffrant de MCI et de démence, les troubles du sommeil ont été retrouvés chez plus de 60,0% des personnes atteintes de MA en 2012 (177).

A Londres, en 2014, deux enquêtes de prévalence ont été menées. La première étude réalisée chez 301 personnes âgées vivant dans 15 institutions de soins, a retrouvé que 87,3% de ces

Licence CC BY-NC-ND 3.0

personnes ont présenté au moins un trouble du comportement (178). La deuxième étude réalisée en milieu hospitalier auprès de 230 personnes souffrant de démence admises aux urgences, avait retrouvé une prévalence de 75,0% de troubles du comportement (179).

- ***En Amérique***

Aux Etats-Unis, trois grandes études en population générale ont été réalisées à la recherche de troubles du comportement chez les personnes âgées dans le comté de Cache à Utah, le comté d'Olmsted dans le Minnesota, dans le Maryland à Washington, en Caroline du Nord (comté de Forsyth), en Pennsylvanie (comté d'Allegheny) et en Californie. Dans ces études, la prévalence des troubles du comportement a été respectivement : de 15,0 à 25,0% chez les sujets avec un état cognitif normal, de 31,0 à 75,0% chez ceux avec un MCI et de 61,0 à 75,0% chez les personnes avec une démence (5,19,171,180). Parmi ces troubles, l'apathie, la dépression, l'anxiété, l'agitation et l'irritabilité ont été les plus décrits. Ces perturbations ont été plus fréquentes chez les participants atteints de démence.

Une étude multicentrique (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study) portant sur les sujets âgés sur plus de 50 sites au Canada et aux Etats Unis (181) a retrouvé que les troubles du comportement les plus fréquents étaient l'irritabilité, la dépression, l'anxiété, l'agitation, l'apathie et les troubles du sommeil, tandis que les symptômes les moins fréquents étaient les hallucinations, l'euphorie et le délire. Des différences significatives ont été identifiées dans la dépression, l'anxiété, l'apathie, la désinhibition, l'irritabilité et les troubles de l'appétit entre les sujets présentant un état cognitif normal, les sujets présentant un MCI et les sujets présentant une MA (181). Les deux premiers groupes ont eu beaucoup moins de délires, d'hallucinations, de comportements moteurs aberrants et de troubles du sommeil par rapport au groupe de la MA (181).

- ***En Asie***

En Thaïlande, une prévalence d'au moins 86,0% de troubles du comportement a été calculée dans les données hospitalières portant sur les personnes souffrant de démence (3,182).

En Malaisie, une étude transversale réalisée dans une clinique de la mémoire chez 65 personnes âgées de plus de 60 ans, a retrouvé une prévalence de 83,2% pour l'apathie, de 60,0% pour l'agitation et de 53,8% pour les troubles du sommeil (183).

A Taiwan, 84,1% des personnes souffrant de démence ont eu au moins un trouble du comportement (184). Les symptômes les plus fréquents ont été la dépression (40,9%), l'anxiété (37,5%), l'apathie (36,4%) et les comportements moteurs aberrants (36,4%). L'exaltation de l'humeur (5,7%) a été le symptôme le moins fréquent dans la même étude (184).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **En Afrique**

En Afrique du Nord, à notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée en population générale sur les troubles du comportement considérés de façon globale chez les sujets âgés. La plupart des études ont porté essentiellement sur des symptômes spécifiques ou sur des populations spécifiques (avec épilepsie par exemple) et dans une dimension psychiatrique (185,186).

En ASS, peu d'études ont été réalisées sur les troubles du comportement.
En Afrique de l'Ouest, le Nigéria reste le seul pays à avoir des données sur les troubles du comportement chez les sujets âgés à travers plusieurs études. La première étude en population générale évaluant les troubles du comportement chez les sujets âgés dans ce pays a été réalisée par Hendrie et al. (187). Il s'est agi d'une étude comparative conduite chez 2494 personnes âgées de la ville d'Ibadan au Nigéria qui ont été comparées à 2212 afro-américains d'Indianapolis aux États-Unis. Cette cohorte a servi à la réalisation de plusieurs études entre 2003 et 2012 dont les principaux résultats sont inscrits dans le tableau 7 (7,106). Une autre étude rétrospective et hospitalière sur la période de Janvier 1998 à Décembre 2007 a été réalisée au Nigéria, et a retrouvé que l'apathie était le trouble du comportement le plus fréquent chez les patients souffrant de démence. Sa prévalence a varié de 75,0% à 87,1% dans la MA, la démence vasculaire et la démence mixte. Il y a été montré une association statistiquement significative entre le degré de gravité de la démence et la présence de désinhibition, d'apathie, de comportement moteur aberrant, et de dépression (188).

En Afrique de l'Est, une étude en population générale a été réalisée en zone rurale en Tanzanie chez 296 personnes âgées de 70 ans et plus (8). Cette étude a retrouvé une prévalence globale de 61,9% de troubles du comportement chez les sujets présentant un état cognitif normal, de 90,6% chez les sujets présentant un MCI et de 79,4% chez les sujets présentant une démence. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 7.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 7 : Etudes de prévalence des troubles du comportement en Afrique subsaharienne

Auteur, année	Pays, zone	Taille	Population d'étude /Inclusion	Tests	Prévalences chez les sujets avec statut cognitif normal	Prévalences chez les sujets avec MCI	Prévalences chez les sujets avec démences
Baiyewu et al., 2003 (106)	Nigéria Zone urbaine	40	Population générale Personnes avec démence	NPI-Q	-------	-------	Délire : 17,5% Hallucinations : 12,5% Agitation : 20,0% Dépression : 32,5% Anxiété : 20,0% Exaltation de l'humeur : 10,0% Apathie : 25,0% Désinhibition : 10,0% Irritabilité : 27,5% Comportement moteur aberrant : 7,5% Troubles du sommeil : 17,5% Troubles de l'appétit : 42,5%
Amoo et al., 2011 (188)	Nigéria Zone urbaine	108	Hospitalière Personnes avec démence	NPI-Q	-------	-------	Délire : 11,1 - 35,5% Hallucinations : 11,1 – 100,0% Dépression : 25,0- 100,0% Anxiété : 6,5 - 25% Agitation : 20,0 - 66,7% Exaltation de l'humeur : 4,8 - 33,3% Désinhibition : 10,0 - 75% Irritabilité : 22,2 - 66,7% Apathie : 25,0% - 100% Comportement moteur aberrant : 7,5%-77,4% Troubles du sommeil : 17,5-100,0%

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 7 (suite) : Etudes de prévalence des troubles du comportement en Afrique subsaharienne

Auteur, année	Pays, zone	Taille	Population d'étude/ Inclusion	Tests	Prévalences chez les sujets avec statut cognitif normal	Prévalences chez les sujets avec MCI	Prévalences chez les sujets avec démences
Baiyewu et al., 2012 (7)	Nigéria Zone urbaine	213	Population générale Projet sur la démence Indianapolis-Ibadan	NPI	Dépression : 9,5% Délire : 4,8% Agitation : 19,0% Anxiété : 9,5% Apathie : 14,3% Désinhibition : 14,3% Irritabilité : 19,0% Troubles de l'appétit : 19,0% Troubles du sommeil : 28,6%	Dépression : 45,3% Délire : 22,6% Agitation : 17,0% Anxiété : 18,9% Apathie : 37,7% Désinhibition : 15,1% Irritabilité : 22,6% Comportement moteur aberrants : 3,8% Troubles de l'appétit : 24,5%	Dépression : 44,1% Délire : 23,5% Hallucinations : 17,6% Agitation : 29,4% Anxiété : 14,7% Exaltation de l'humeur : 2,9% Apathie : 38,2% Désinhibition : 29,4% Irritabilité : 32,4% Comportement moteur aberrant : 17,6% Troubles de l'appétit : 32,4% Troubles du sommeil : 29,4%
Paddick et al., 2015 (8)	Tanzanie Zone rurale	296	Population générale Age ≥ 70 ans	NPI	Délire : 11,6% Hallucinations : 1,4% Agitation : 15,7% Dépression : 30,2% Anxiété : 22,7% Exaltation de l'humeur : 3,5% Apathie : 9,3% Désinhibition : 12,2% Irritabilité : 23,3% Comportement moteur aberrant : 8,7% Troubles du sommeil : 18,6% Troubles de l'appétit : 18,0%	Délire : 10,9% Hallucinations : 6,5% Agitation : 21,7% Dépression : 32,6% Anxiété : 37,0% Exaltation de l'humeur : 2,2% Apathie : 6,5% Désinhibition : 15,2% Irritabilité : 23,9% Comportement moteur aberrant : 15,2% Troubles du sommeil : 28,3% Troubles de l'appétit : 19,6%	Délire : 19,2% Hallucinations : 29,5% Agitation : 38,5% Dépression : 33,3% Anxiété : 47,4% Exaltation de l'humeur : 2,6% Apathie : 28,2% Désinhibition : 16,7% Irritabilité : 33,3% Comportement moteur aberrant : 26,9% Troubles du sommeil : 35,1% Troubles de l'appétit : 24,4%

Légende : NPI=Neuropsychiatric Inventory, NPI-Q=Neuropsychiatric Inventory Questionnaire

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.2. Incidence des troubles du comportement

Peu d'études ont évalué le taux d'incidence des troubles du comportement chez les personnes âgées. Une étude longitudinale ayant porté sur plus de 100 personnes atteintes de MA aux Etats-Unis a identifié que le taux de récurrence des troubles du comportement au cours de la période d'une année étaient de 85% pour la dépression, 93% pour l'agitation et 95% pour les symptômes psychotiques (189).

A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur l'incidence des troubles du comportement chez les sujets âgés en ASS.

II.3. Conséquences et fardeau des troubles du comportement

- **Au niveau mondial**

L'apparition des troubles du comportement chez une personne âgée constitue un fardeau supplémentaire pour elle et ses aidants (9). Ces symptômes ont un retentissement fonctionnel important (190), entraînant un impact sur la qualité de vie des patients (191) et une augmentation des coûts de la prise en charge (192). Certains troubles du comportement comme l'agressivité, la dépression et les hallucinations sont prédicteurs d'une institutionnalisation (45). Une étude réalisée par Teipel et al. a révélé que des scores plus élevés de troubles du comportement sont significativement associés à la détresse des aidants (192). Ils augmentent également la charge formelle de soins chez les patients présentant une démence (49). Environ 36,0% des soignants des personnes souffrant de MCI ont déclaré des niveaux significativement élevés de la charge de soins induite par les troubles du comportement (193).

Chez les patients souffrant de MCI, l'augmentation du fardeau des aidants a été associée à une plus longue durée des symptômes cognitifs (194). Ils sont aussi associés à une importante comorbidité psychiatrique chez les patients et leurs aidants, notamment une dépression réactionnelle (193,195). Une prévalence de 73,0% de la dépression a été retrouvée chez les conjoints des personnes souffrant de MCI (195).

Selon certaines études, le délire est le comportement qui a eu le plus haut score de retentissement, suivi par l'agitation, l'anxiété, l'irritabilité et la dépression (184). Pour d'autres, l'agitation est considéré comme le symptôme le plus pénible pour les soignants (182,196). Les patients souffrant de MA présentant une agitation sont perçus comme dangereux par les aidants par rapport à ceux qui ne la présentent pas (49). Pour d'autres auteurs, le délire, les hallucinations et l'apathie sont ressentis comme les symptômes les plus pénibles pour les soignants (194).

- **En Afrique subsaharienne**

Peu d'études ont porté sur le fardeau des troubles du comportement en ASS. L'enquête de prévalence des troubles du comportement en Tanzanie a permis de retrouver que le nombre de

Licence CC BY-NC-ND 3.0

symptômes a été corrélé aux scores de gravité et de détresse des aidants et ces scores ont été plus élevés chez les personnes avec démence comparativement aux personnes sans démence (8).

II.4. Mortalité et troubles du comportement

- **Au niveau mondial**

Dans les pays à revenus élevés, il existe de nombreuses études ayant examiné l'effet indépendant de l'association entre chaque trouble du comportement (hallucinations, délire, dépression) ou groupes de symptômes (psychotique, affectif) et la mortalité des personnes atteintes de démence de type Alzheimer (197–209). Les résultats de ces études sont toutefois mitigés, probablement en partie en raison de différences méthodologiques (197–200).

Selon une étude réalisée aux Etats-Unis par Okura et al. en 2011, les personnes présentant un ou plusieurs troubles du comportement selon le NPI, n'ont pas eu de risque de décès significativement plus élevé que ceux ne présentant pas ces symptômes (201). Cependant, dans cette même étude, les personnes présentant des symptômes spécifiques tels que la dépression ou les hallucinations pris isolément ont présenté un risque de décès significativement plus élevé (201).

De nombreuses études suggèrent que les hallucinations (197,203), la dépression (199,201,202,204), l'errance et l'agitation (200,205,206) sont associées à des taux plus élevés de mortalité chez les personnes ayant une MA. La présence d'hallucinations est associée à un risque de décès environ 1,5 fois plus élevé de mortalité (197). Une augmentation du risque de mortalité avec la gravité de la dépression avec un OR de 1,6 pour les dépressions légères et de 2,4 pour les dépressions modérées, a été démontrée (204). D'autres études quant à elles n'ont pas identifié d'association entre la présence d'un ou de plusieurs troubles du comportement et la mortalité chez les personnes ayant une démence (207,210). Plus spécifiquement, certaines études antérieures n'ont pas pu démontrer de lien significatif entre les délires ou les hallucinations et la mortalité des personnes ayant une démence (197,198,200,206,208,209). Aucune association n'a été démontrée entre les symptômes perturbateurs tels que l'agitation ou l'errance et la mortalité (OR= 0,9 ; $IC_{95\%}$: 0,7-1,2) (210).

- **En Afrique subsaharienne**

A notre connaissance, à ce jour il n'existe pas d'études ayant évalué la mortalité liée aux troubles du comportement en ASS où la prévalence des troubles du comportement est d'au moins 80% chez les personnes ayant une démence (7,8).

Le tableau 8 résume les études réalisées sur l'association entre les troubles du comportement et le risque de mortalité des personnes âgées.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 8 : Etudes sur le risque de mortalité lié aux troubles du comportement

Auteur, année	Pays	Taille	Population d'étude	Durée moyenne de de suivi	Tests	Résultat principal
Samson et al. 1996 (208)	Pays Bas	198	-Probable MA précoce -Population générale	6 ans		Symptômes psychotiques et mortalité : Risque relatif (RR) = 0,9 ($IC_{95\%}$: 0,4-2,2) après diagnostic
Arfken et al. 1999 (204)	Etats-Unis	667	-Age : 60 ans et plus -Centre de réhabilitation	1 an	GDS	Dépression légère et mortalité : OR=1,6 Dépression modérée et mortalité : OR = 2,4
Schulz et al. 2000 (202)	Etats-Unis	5201	Age : 65 ans et plus résidant dans la communauté	6 ans	Center for Epidemiologic Study Depression scale (CES-D)	Dépression et mortalité : RR ajusté (RRa) = 1,4 ; $IC_{95\%}$: 1,2-1,6
Mehta et al. 2003 (199)	Etats-Unis	6301	- Age : 70 ans et plus, habitant dans la communauté -Population générale	2 ans	CES-D	Taux de mortalité par sévérité : Dépression légère : 3% Dépression modérée : 5% Dépression sévère : 9%
Scarmeas et al. 2005 (197)	Multisite, Europe, Etats-Unis	456	-Personnes avec MA au stade de début (MMSE entre 21 et 30) -Hospitalière, multicentrique	4,5 ans	Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease (CUSPAD)	Délire et mortalité : pas d'association Hallucinations et mortalité : risque de décès environ 1,5 fois plus élevé

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 8 (suite) : Etudes sur le risque de mortalité lié aux troubles du comportement

Auteur, année	Pays	Taille	Population	Durée moyenne de suivi	Tests	Résultat principal
Wilson et al. 2006 (203)	Etats-Unis	478	Hospitalière	2,2 ans	Questions sur les hallucinations	Délire et mortalité : pas d'association Hallucinations et mortalité : RR = 1,5 ; $IC_{95\%}$: 1,1-2,0
Scarmeas et al. 2007 (210)	Multisite, Europe, Etats-Unis	497	- Personnes avec MA au stade de début (MMSE entre 21et 30) -Hospitalière	4,5 ans	CUSPAD	Association comportements perturbateurs (agitation, agression, déambulation) et mortalité : RR= 0,94 ; $IC_{95\%}$, : 0,7-1,2
Okura et al. 2011 (201)	Etats-Unis	537	-Age 71 ans et plus -Adultes ayant des troubles cognitifs dans l'étude « Health Retirement Study »	5 ans	NPI	Troubles du comportement ensemble et mortalité : Pas d'association Dépression et mortalité : HR (hazard ratio) = 1,5 ; $IC_{95\%}$, : 1,0-2,2 Hallucinations et mortalité : HR=2,5 ; $IC_{95\%}$: 1,0-6,1
D'Onofrio et al. 2016 (211)	Italie	380	-Age 65 ans et plus -Patients avec MA	1 an	NPI GDS	Augmentation du risque de mortalité
Connors et al. 2016 (207)	Australie	779	-Patients atteints de démence -Clinique mémoire	8 ans	NPI	RR de mortalité en fonction du score - Score NPI = 6–10 : RR = 1,1 ; $IC_{95\%}$: 0,9 -1,3 - Score NPI = 11–20 : RR = 1,1 ; $IC_{95\%}$: 0,9 – 1,3 - Score NPI > 20 : RR = 1,1 ; $IC_{95\%}$: 1,0, 1,4

Légende : CES-D=Center for Epidemiologic Study Depression scale, CUSPAD=Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease, GDS=Geriatric Depression Scale, HR=Hazard Ratio, $IC_{95\%}$=Intervalle de confiance à 95%, MA=Maladie d'Alzheimer, MMSE = Mini-Mental State Examination, NPI=Neuropsychiatric Inventory, OR=Odds Ratio, RR=Risque Relatif, RRa=Risque relatif ajusté

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.5. Déclin cognitif et troubles du comportement

- **Au niveau mondial**

La présence de troubles du comportement a souvent été associée à l'apparition d'un déclin cognitif notamment lorsqu'il s'agit d'un passage d'un statut de MCI aux démences (Hazard ratio HR=1,3 ; $IC_{95\%}$: 1,1-1,6) (212), comme le confirme une méta-analyse ayant porté sur 76 articles (213). L'étude de l'association entre les troubles du comportement spécifiques et le déclin cognitif a apporté des résultats contradictoires. Selon certaines études, la dépression, l'agitation et l'apathie peuvent augmenter le risque de progression du MCI vers la démence (212,214–217). Mais d'autres études n'ont pas montré cette association (218,219).

Chez les personnes âgées cognitivement normales, des études ont rapporté que la présence de dépression est corrélée à l'apparition de MCI, comme le montre l'étude BIOCARD qui a porté sur près de 300 personnes âgées cognitivement normales au départ et suivies jusqu'à 20 années (220). Ce constat a également été confirmé par une étude longitudinale réalisée en Corée du Sud chez 460 personnes âgées de 65 ans et plus en 2015, qui a rapporté que la dépression était un facteur de risque de MA et de MCI, ainsi que par d'autres études aux Etats-Unis (212,221,222). La présence de dépression est ainsi associée à une progression du statut de MCI à la MA (HR=2,0 ; $IC_{95\%}$: 1,2-3,4) (216) et à un risque accru de déclin cognitif (223). Les hypothèses physiopathologiques ont été émises concernant l'impact de la dépression sur le déclin cognitif. La dépression serait un signe précoce d'un processus neurodégénératif plus agressif ou encore serait responsable d'une réduction de la capacité de réserve cérébrale, permettant ainsi une progression plus rapide de la neuropathologie de la MA (224).

D'autres données ont suggéré que la dépression est associée à une incidence accrue de la démence (HR=1,7; $IC_{95\%}$: 1,2-2,3), tandis qu'elle n'est pas corrélée à l'apparition du MCI chez les personnes âgées mais plutôt accompagnerait le MCI (225). D'autres études ont suggéré que les symptômes dépressifs n'affectent pas à un an la déficience cognitive chez les patients atteints de MA (226).

Il existe également d'autres hypothèses qui suggèrent que la dépression et l'apathie semblent être les symptômes entraînant plus de risque de développer une démence chez les personnes avec MCI (214).
Il a été en outre démontré que les symptômes psychotiques sont associés à un déclin cognitif plus rapide (189). La sévérité de symptômes de type agitation peut également être associée à la progression du MCI vers la MA (223).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **En Afrique subsaharienne**

En ASS, il n'existe pas d'études ayant porté spécifiquement sur le devenir cognitif des personnes âgées présentant des troubles du comportement. Une étude réalisée au Nigéria a porté sur le dysfonctionnement cognitif chez 50 patients africains atteints de la maladie de Parkinson. Dans cette étude, les symptômes psychotiques tels que les hallucinations et l'agitation ont été liés au dysfonctionnement cognitif des patients comparativement à ceux présentant une cognition normale (227).

II.6. Facteurs de risque des troubles du comportement

- **Au niveau mondial**

Selon une étude réalisée par Apostolova et al. aux Etats-Unis qui a porté sur les facteurs de risque des troubles du comportement dans le MCI et la MA, la déficience fonctionnelle a été fortement associée à tous les troubles du comportement (228). Le sexe masculin a été significativement associé aux comportements affectifs (dépression, apathie et anxiété), aux comportements de détresse/tension (irritabilité et agitation), aux comportements impulsifs de contrôle (désinhibition, exaltation et comportement moteur aberrant) et aux comportements psychotiques (délires et hallucinations) (228). Le niveau d'éducation a été associé à la présence de comportements de détresse/tension (228). Les sujets caucasiens ont montré une prévalence plus élevée des comportements affectifs (228).

Selon une autre étude (Cache County), réalisée par Steinberg et al. aux Etats-Unis, sur 184 personnes atteintes de démence, les éléments tels que le sexe, l'âge, la présence de l'APOE $\varepsilon 4$, le moment du diagnostic et l'état général peuvent participer à la survenue des symptômes comportementaux (229). Dans ce contexte, les femmes ont eu une augmentation de l'anxiété (OR=2,2 ; $IC_{95\%}$: 1,3-3,7) et du délire (OR=2,1 ; $IC_{95\%}$: 1,2-3,7) par rapport aux hommes (229). La sévérité de la démence y a été associée à une augmentation du risque des hallucinations (OR=2,4 ; $IC_{95\%}$: 1,8-3,2). Une période d'observation plus tardive a augmenté le risque de comportement moteur aberrant et de délire, et une comorbidité médicale plus grave a augmenté le risque d'agitation, d'irritabilité, de désinhibition et de comportement moteur aberrant (229).

La présence de l'APOE $\varepsilon 4$ a été significativement liée à la présence de comportement moteur aberrant (OR=1,8 ; $IC_{95\%}$: 1,0-3,2) (229). Les déterminants génétiques des troubles du comportement dans la démence ont été proposés à partir d'études familiales, en particulier de l'APOE $\varepsilon 4$ qui augmente le risque de démence chez les populations caucasiennes dans les déclins cognitifs en général (230,231) et dans la MA en particulier (232).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

A partir du lien étroit entre les démences et les troubles du comportement chez les personnes âgées, il a été supposé que les gènes qui augmentent le risque de MA/démences/déclin cognitif pouvaient également déterminer la présence de troubles du comportement (233,234).. Cependant, les différentes études réalisées sur l'APOE ε4 et les troubles du comportement ont produit des résultats incohérents (235) : certains chercheurs ayant signalé des associations avec divers symptômes (217), alors que d'autres n'ont trouvé aucune relation pertinente (236). Selon une étude réalisée par Pink et al. en 2015 aux Etats-Unis, une association significative a été retrouvée entre l'APOE ε4 et la dépression (OR=2,2; $IC_{95\%}$: 1,2-3,9) (217). L'association entre l'APOE ε4 et l'apathie a également été confirmée par Monastero et al. au Brésil en 2006 chez les patients présentant une MA probable (237).

- **En Afrique subsaharienne**

A notre connaissance aucune étude de recherche de facteurs de risque des troubles du comportement n'a été réalisée en ASS.

Des différences raciales/ethniques ont été rapportées dans les études concernant la distribution de l'APOE (238). En Afrique il existe une grande variété génétique qui dépasse celle observée dans les populations européennes (239). Les facteurs génétiques habituellement connus pour être associés aux troubles cognitifs comme le génotype de l'APOE ne sont pas systématiquement associés à la démence (240–243). En effet, certaines études ont rapporté que l'allèle ε4 était un facteur de risque pour la MA dans les populations afro-américaines (244,245), chez les africains des Caraïbes (246) et chez les Yoruba du Nigéria (241). Le rôle de l'allèle APOE ε4 sur le déclin cognitif a également été analysé dans des échantillons provenant de populations africaines et il a été rapporté que ε4 est un facteur de risque de déclin cognitif chez les Afro-Américains (247,248) et chez les Yoruba du Nigéria (249).

Aucune étude n'a encore examiné le lien entre l'APOE ε4 et la survenue des troubles du comportement auprès des populations africaines.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Chapitre III. Contexte, objectifs, cadres et méthodes d'études

III.1. Contexte

III.1.1. Contexte de la prise en charge des troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique subsaharienne

La prise en charge des troubles du comportement pose de nombreux défis en ASS qui sont à la fois liés aux situations économiques des pays mais également au contexte socio-culturel. Les attentes culturelles des personnes âgées et les différentes pressions exercées sur les aidants pourraient avoir de l'influence sur l'épidémiologie des troubles du comportement et expliquer certaines différences, notamment de type clinique entre les pays à revenus élevés et les PRFI (250–253). Une revue de littérature portant sur 55 études de 1990 à 2003 sur l'épidémiologie et les facteurs de risque de psychose dans la MA a identifié que l'origine afro-américaine augmentait le risque de souffrir de psychose dans la MA (254). Les représentations socioculturelles influencent également le vécu et la perception des symptômes comportementaux chez les personnes âgées. Par exemple, les symptômes neurologiques et psychiatriques sont souvent mal compris et parfois ressentis comme étant dus à la sorcellerie ou à des malédictions par les populations en Tanzanie (255).

En outre, les ressources humaines qualifiées tels que les agents de santé mentale (256), neurologues et gériatres (257,258) restent encore insuffisantes. Selon l'OMS et la World Bank income group, en 2017, les populations des pays à revenus faibles ou encore les populations africaines restent les populations qui disposent de moins de neurologues pour 100 000 habitants (259) comme le montrent les figures 4 et 5.

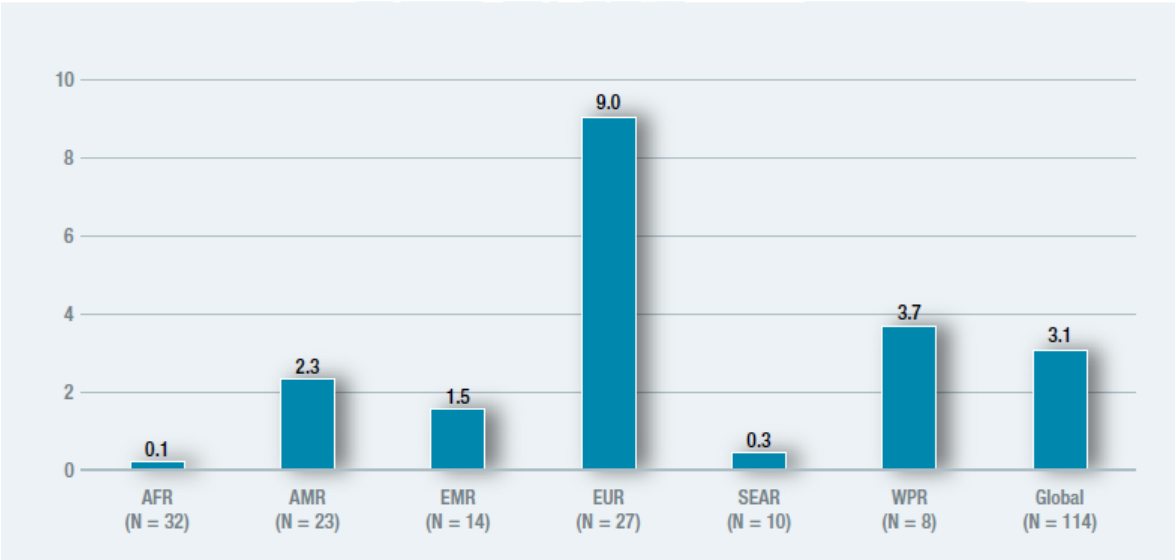


Figure 4. Effectif médian de neurologues pour 100 000 habitants par région de l'OMS
Source : Organisation Mondiale de la Santé 2017 (259)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

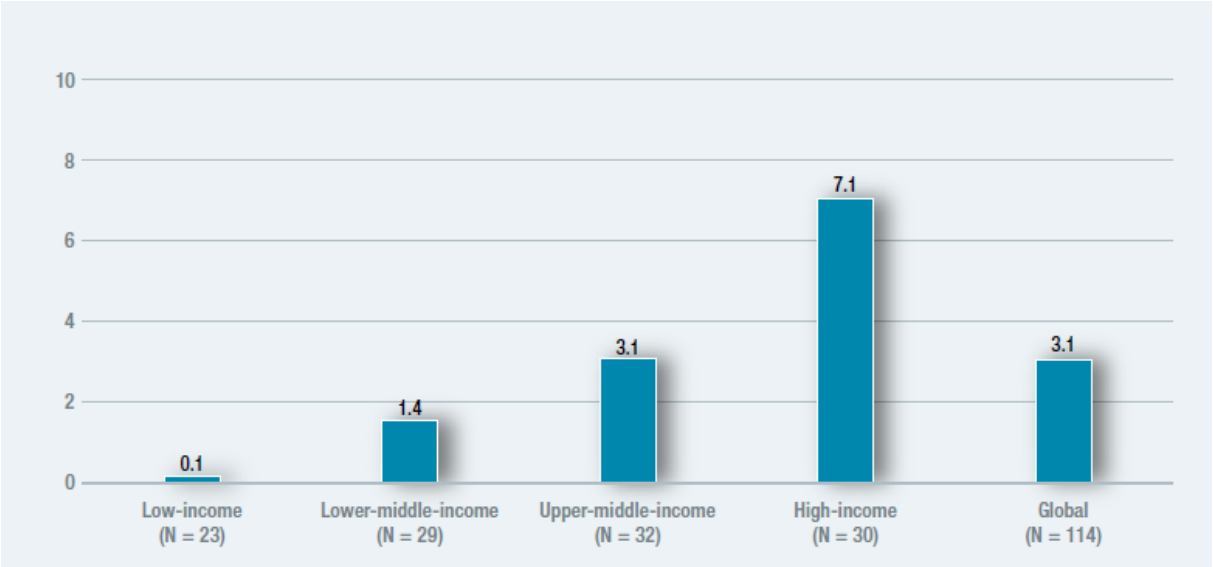


Figure 5. Effectif médian de neurologues pour 100 000 habitants par groupe de revenus de la Banque mondiale

Source : Organisation Mondiale de la Santé 2017 (259)

Dans ce contexte, la prise en charge des troubles du comportement chez les sujets âgés en ASS notamment en Afrique Centrale constitue donc un véritable défi du fait de nombreuses situations :

- Pauvreté et insuffisance ou absence de fonds alloués à la prise en charge des personnes âgées ;
- Méconnaissance ou insuffisance de connaissances sur l'épidémiologie de ces symptômes dans ces régions ;
- Insuffisance et inadéquation des services de santé face aux besoins des personnes âgées et spécifiquement de ceux présentant des troubles du comportement ;
- Rôle important des aidants et donc des soins informels et leurs conséquences en termes de charge (temps dédié, morbidité psychologique) pour les aidants et de coûts.

Ces défis ont pour conséquences d'une part une augmentation des coûts de la prise en charge mais surtout d'autre part, un déficit au niveau du budget familial dans des populations déjà appauvries.

Face à ces nombreux défis, il serait particulièrement pertinent de trouver des moyens de prise en charge efficaces, reproductibles, adaptés et à faibles coûts dans les populations d'ASS en général et en Afrique Centrale en particulier. Dans les pays à revenus élevés, de nombreux programmes de soutien aux aidants, tels que les interventions psychoéducatives, sont proposés et ont montré des effets bénéfiques (35,260). La réalisation ou la suggestion de telles interventions suppose une disponibilité des moyens mais surtout une connaissance globale sur le sujet à la fois d'un point de vue descriptif et analytique avant d'aborder le point de vue interventionnel.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.2. Contexte dans lequel s'inscrit cette thèse : EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU

Cette thèse s'inscrit au sein des travaux des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU. Ces programmes ayant pour cible l'épidémiologie des démences chez les personnes âgées, ont permis d'avoir des données issues de populations âgées d'Afrique Centrale avec différents statuts cognitifs (normal, MCI et démences), mais également de récolter des données sur les troubles du comportement lors de l'examen neurologique des participants. Notre thèse a donc pour but d'utiliser ces données non encore exploitées pour améliorer les connaissances sur les troubles du comportement en Afrique Centrale. Ces programmes sont issus d'une collaboration entre plusieurs équipes de trois pays : la France (l'UMR INSERM 1094 « Neuroépidémiologie tropicale » de l'Université de Limoges, l'unité INSERM U897 de Bordeaux et l'unité INSERM U744 de Lille), la RCA (Université de Bangui) et le Congo (Université Marien Ngouabi de Brazzaville).

Le programme EPIDEMCA réalisé chez les personnes âgées des zones urbaines et rurales en RCA et au Congo, a bénéficié d'un financement ANR (appel à projet ANR-09-MNPS-009-01). Son but était de contribuer à une meilleure connaissance de la démence en RCA et au Congo, et de façon spécifique de comparer la prévalence entre zones rurales et urbaines, d'étudier les facteurs associés et de déterminer si des variations génétiques pouvaient modifier le risque de démence.

Pour des raisons d'instabilité politique en RCA, le programme EPIDEMCA-FU a été réalisé uniquement en République du Congo avec un suivi de deux ans en zone rurale et urbaine (Gamboma et Brazzaville) et un suivi de 3 ans en zone urbaine (Brazzaville). Ce programme a été financé par le fonds AXA pour la recherche (2012 – Projet – Public Health Institute Inserm) et l'appel à projets APREL du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Le programme EPIDEMCA-FU avait pour objectifs d'estimer la mortalité dans la population congolaise, d'estimer l'incidence de la démence chez les personnes âgées vivant au Congo et d'étudier les facteurs de risque de démence.

La figure 6 illustre la situation géographique de la RCA et du Congo.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

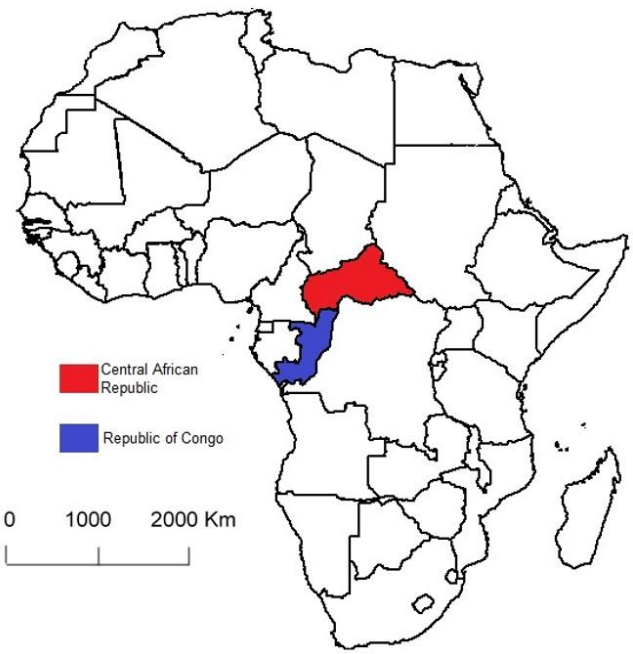


Figure 6 : Situation géographique de la République Centrafricaine et de la République du Congo

Les programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU ont permis d'avoir des données épidémiologiques fiables sur les démences chez les personnes âgées en Afrique Centrale, notamment en ce qui concerne la prévalence des démences en Afrique Centrale et leurs facteurs associés, l'incidence et la mortalité des personnes atteintes de démence, la part de la génétique dans la survenue de cette pathologie et ses liens avec la personnalité dépendante, l'alcool, le statut nutritionnel et l'alimentation (261–266).

Ces programmes ont également permis d'asseoir les connaissances sur la compréhension de la maladie (démences) par les populations locales, la double stigmatisation des personnes touchées par la démence (accusation de sorcellerie, rupture des liens sociaux dans le système de parenté) ainsi que les conséquences de la stigmatisation du point de vue comportemental et du recours aux soins (261,265). Outre ces données, ces programmes ont surtout permis de comprendre la nécessité de s'intéresser aux pathologies liées à l'âge dans ces pays, notamment les symptômes en relation avec les troubles cognitifs tels que les troubles du comportement non encore décrits dans les populations d'Afrique Centrale.

Notre thèse se veut complémentaire aux acquis d'EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU. En effet, elle permet d'élargir les objectifs initiaux de ces programmes mais aussi de toucher des populations cibles de statuts cognitifs divers notamment les populations normales ou avec MCI. En améliorant les connaissances, cette thèse permettra également de pouvoir proposer dans de futures études, des stratégies d'interventions coût-efficaces et adaptées aux contextes des pays africains.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.2. Objectifs de la thèse

Au vu des différents motifs évoqués dans les chapitres précédents et de la problématique des troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale, les objectifs de ce travail sont :

- **Objectif général**

Contribuer à une meilleure connaissance des troubles du comportement chez les sujets âgés (déments ou non) dépistés avec un trouble cognitif en population générale en Afrique Centrale.

- **Objectifs spécifiques**

1- Décrire les troubles du comportement, leur gravité, leur retentissement, leurs facteurs associés et les troubles du comportement associés aux démences chez les sujets âgés en Afrique Centrale.
2- Evaluer l'association entre les troubles du comportement et l'APOE ε4 chez les sujets âgés en Afrique Centrale.
3- Evaluer l'association entre les troubles du comportement, la mortalité et le déclin cognitif des sujets âgés en Afrique Centrale.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons réalisé trois études :

- La **première étude** porte sur :
    - La prévalence des troubles du comportement chez les sujets âgés en RCA et au Congo et leurs facteurs associés ;
    - La gravité et le retentissement des troubles du comportement en RCA et au Congo ;
    - Les troubles du comportement spécifiquement associés aux démences en RCA et au Congo.

Cette étude a été réalisée à partir des données du programme EPIDEMCA.

- La **seconde étude** porte sur l'évaluation de l'association entre les troubles du comportement et l'APOE ε4 chez les sujets âgés en RCA et au Congo.

Cette étude a été réalisée à partir des données du programme EPIDEMCA.

- La **troisième étude** porte sur le risque de déclin cognitif et de mortalité chez les personnes âgées avec ou sans troubles du comportement au Congo.

Cette étude a été réalisée à partir des données des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.3. Cadres d'études

Notre thèse a eu pour cadres 4 sites dont une zone rurale et une zone urbaine en RCA et au Congo. En zone urbaine, il s'agissait de Bangui (RCA) et de Brazzaville (Congo) et en zone rurale, de Nola (Sangha Mbaéré) en RCA et de Gamboma (Plateaux), au Congo. Dans les lignes suivantes, nous présenterons la situation géographique, démographique et sanitaire en insistant sur la place de personnes âgées dans les deux pays ainsi qu'une description brève des sites d'étude.

III.3.1. République Centrafricaine

- **Situation géographique**

La RCA du nom propre « *Ködörösêse tî Bêafrîka* » en langue locale *« sango »* est un pays situé en Afrique Centrale, limité au nord par le Tchad, au sud par la République Démocratique du Congo et la République du Congo, à l'est par le Soudan et le Soudan du sud et à l'ouest par le Cameroun (figure 7).

Dans la classification sur l'indice de développement humain, la RCA a été classée au rang de 187ème sur 188 pays par le Programme des Nations Unies pour le Développement en 2014.

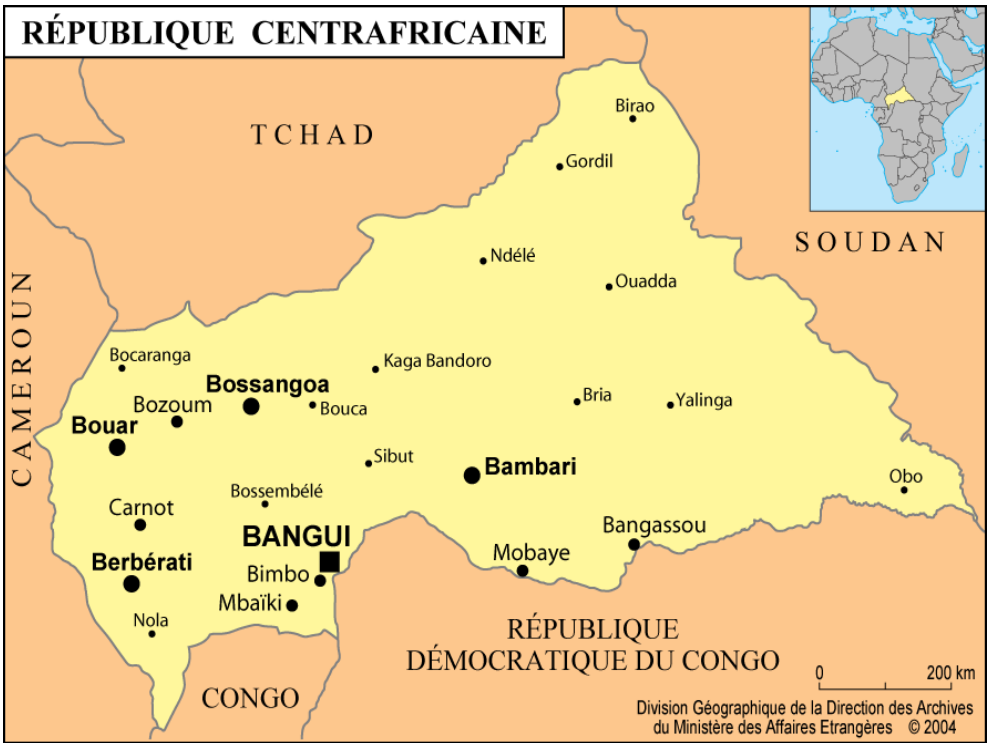


Figure 7. Carte géographique de la République Centrafricaine

Source : http://www.1clic1planet.com/centrafrique.htm

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Caractéristiques démographiques**

Selon l'OMS, la RCA comptait 4 595 000 habitants en 2016 (267). L'espérance de vie à la naissance en 2016 en RCA est de 53 ans dans les deux sexes, 54,5 ans chez les femmes et 51,7 ans chez les hommes alors que chez les personnes âgées l'espérance de vie à 60 ans est de 16 ans dans les deux sexes, 16,5 années chez les femmes et de 15,4 années chez les hommes (268). L'espérance de vie en bonne santé (healthy life expectancy : HALE) est en 2016 de 44,9 années dans les deux sexes, 45,9 années chez les femmes et 43,9 années chez les hommes à la naissance, et de 11,2 années dans les deux sexes, 11,6 années chez les femmes et 10,7 années chez les hommes dans la population des personnes âgées de 60 ans et plus (268).

Comme de nombreux pays africains, la population de la RCA est essentiellement jeune avec une proportion plus importante de sujets âgés de 0 à 15 ans et avec une répartition quelque peu homogène selon les sexes comme le montre la figure 8 (269). Selon les projections des Nations Unies, on assistera à une plus grande augmentation du nombre de sujets âgés de 15 à 64 ans d'ici les années 2050 et 2100 même s'il existe un accroissement dans toutes les classes d'âge (figure 9) (269). La figure 10 présente les différentes prédictions relatives à l'augmentation du nombre de personnes âgées de 60 ans et plus en RCA (269).

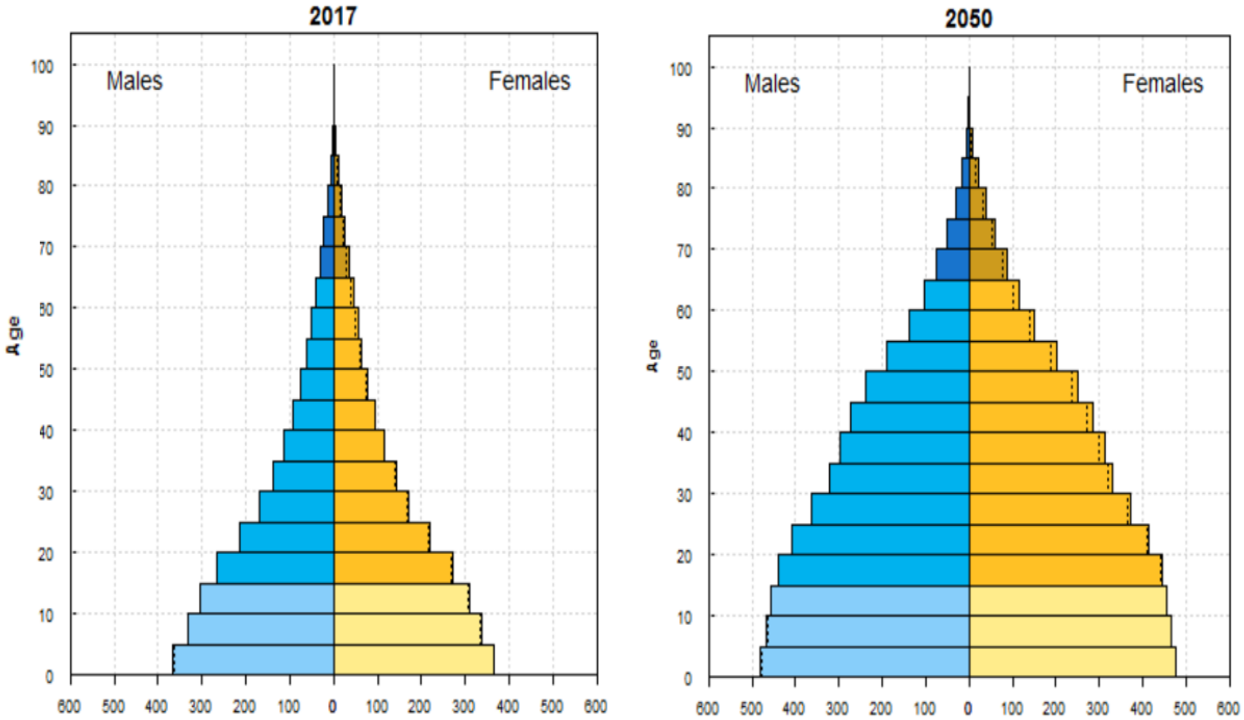


Figure 8. Pyramide des âges en République Centrafricaine en 2017 et en 2050

Source : United Nations, World Population Prospects 2017 Revision (269)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

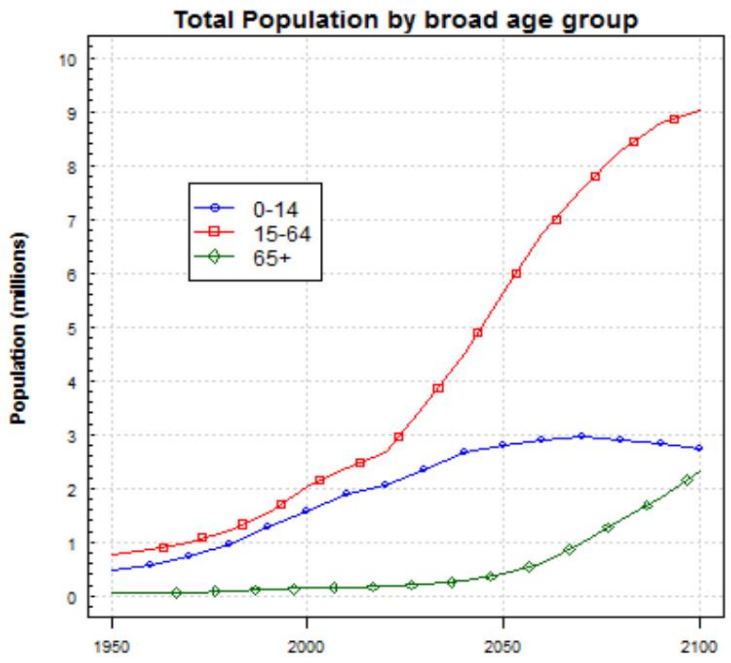


Figure 9. Répartition de la population selon l'âge en République Centrafricaine en 2017

Source : United Nations, World Population Prospects 2017 Revision (269)

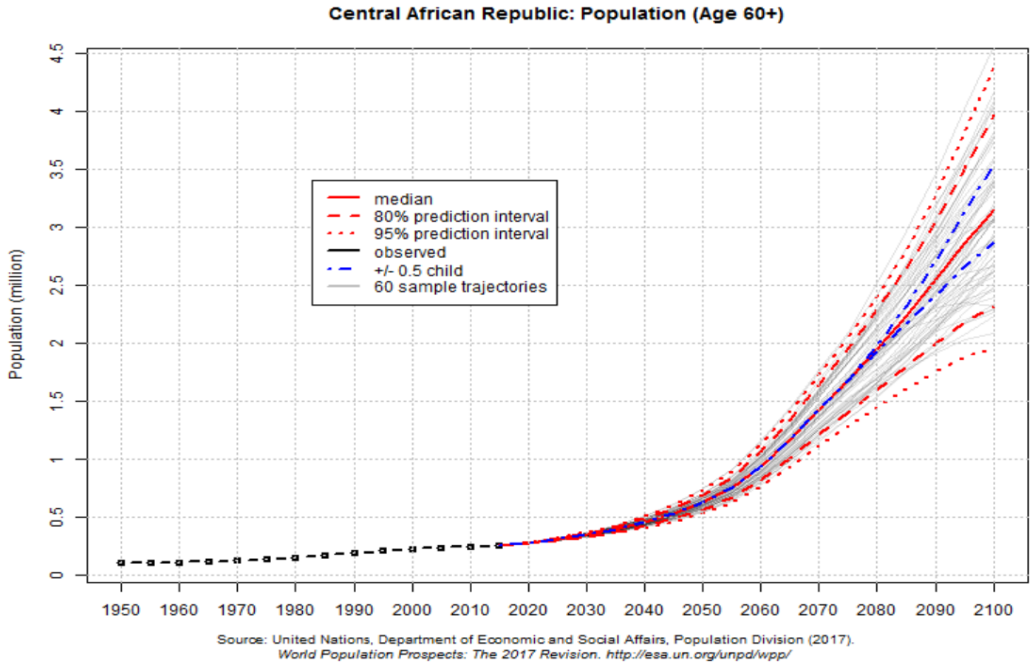


Figure 10. Estimations de l'augmentation de la population des personnes âgées de 60 ans et plus en République Centrafricaine

Source : United Nations, World Population Prospects 2017 Revision (269)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Caractéristiques du secteur de la santé**

Sur le plan structurel et hiérarchique, le système de santé de la RCA comprend trois niveaux : le niveau central, le niveau intermédiaire et le niveau périphérique avec sept régions sanitaires réparties dans le pays comme le montrent les figures 11 et 12 (270).

La figure 11 nous permet notamment d'illustrer le type d'organisation d'un système de santé pyramidal mais aussi d'identifier les organes de gestion et les structures de santé présentes en RCA. Le secteur public et le secteur privé sont présents dans tout le pays notamment dans les régions urbaines. Contrairement aux pays à revenus élevés, la RCA ne dispose pas de structures de prise en charge de la personne âgée et le personnel soignant est insuffisant pour l'ensemble de la population (270).

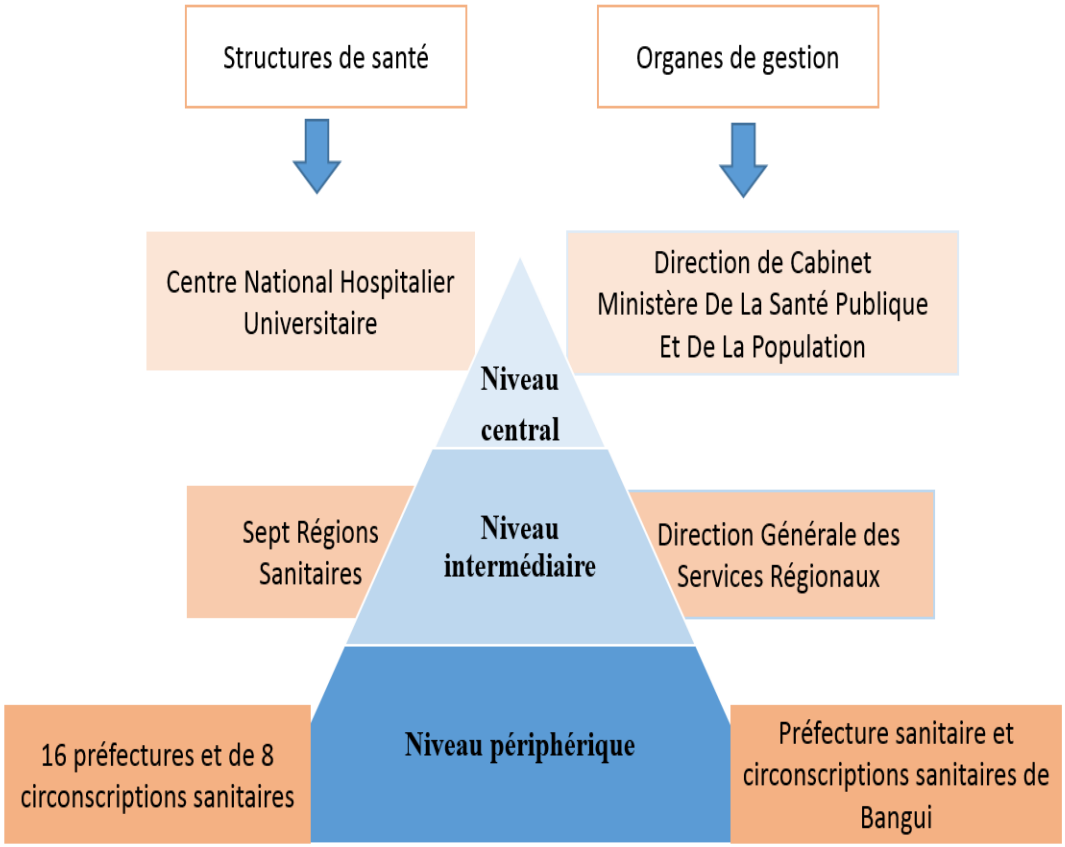


Figure 11. Organisation du système de santé de la République Centrafricaine

Licence CC BY-NC-ND 3.0

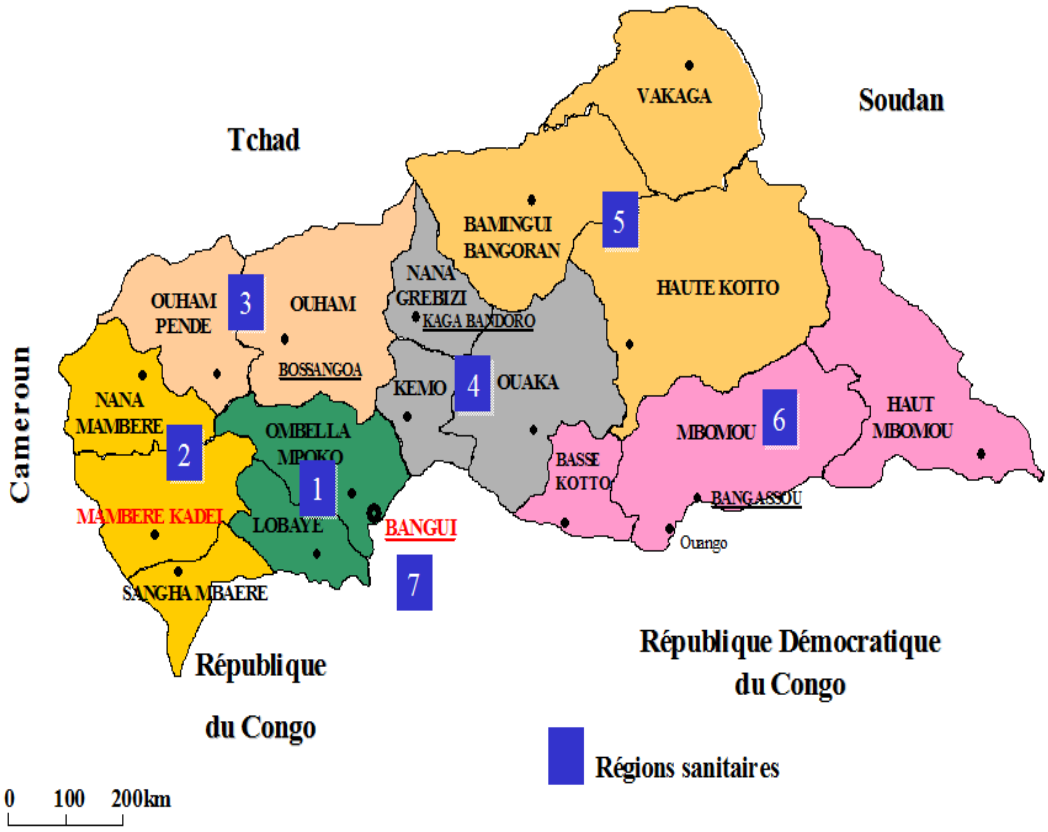


Figure 12. Carte montrant la répartition géographique des différentes régions sanitaires de la République Centrafricaine

Source : Plan National de Développement 2006-2015 République Centrafricaine (270)

- **Zones d'étude**

La ville de Nola en RCA est le chef-lieu de la préfecture de Sangha-Mbaéré (situé à l'extrémité sud-ouest du pays) et de l'une de ses trois sous-préfectures. La ville de Nola dispose d'un hôpital de proximité disposant d'un laboratoire, y compris un congélateur permettant de respecter les procédures de conservation des prélèvements sanguins.

Bangui est la capitale et la plus grande ville de la RCA. La population de l'agglomération de Bangui est estimée à environ à 1 145 280 habitants en 2015 avec une densité de 17 094 habitants/km^2 (271). La ville de Bangui est située dans le sud du pays, sur les rives du fleuve Oubangui qui sert de frontière avec la République Démocratique du Congo. Elle contient huit arrondissements répartis en 16 groupements.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.3.2. République du Congo

- **Situation géographique**

Dans la classification sur l'indice de développement humain, la République du Congo a été classée au rang de 140ème sur 187 par le Programme des Nations Unies pour le Développement en 2014. La population se concentre principalement dans la capitale, Brazzaville, et dans la ville de Pointe-Noire. Les pays limitrophes de la République du Congo sont le Gabon, la Cameroun, la RCA, la République Démocratique du Congo et l'Angola. La figure 13 montre la carte géographique de la République du Congo.

Figure 13. Carte géographique de la République du Congo

Source : https://www.actualitix.com/wp-content/uploads/2018/02/carte-villes-congo.jpg

- **Caractéristiques démographiques**

Selon les données de l'OMS (272), le Congo compte environ 5 126 000 habitants et les personnes ayant 60 ans et plus représentent 1% de la population totale en 2016.

L'espérance de vie à la naissance en 2016 au Congo est de 64,3 ans dans les deux sexes, 65,6 ans chez les femmes et 63 ans chez les hommes alors que chez les personnes âgées l'espérance de

Licence CC BY-NC-ND 3.0

vie à 60 ans est de 17,6 ans dans les deux sexes, 18,1 années chez les femmes et de 17,1 années chez les hommes (268).

L'espérance de vie en bonne santé (HALE) est quant à elle en 2016 répartie comme ceci : 56,7 années dans les deux sexes, 57,6 années chez les femmes et 55,9 années chez les hommes à la naissance, et, dans la population des personnes âgées de 60 ans et plus, 13,5 années dans les deux sexes, 15,8 années chez les femmes et 13,2 années chez les hommes (268).

La population congolaise est essentiellement jeune comme le montre la figure 14 qui présente la répartition des groupes d'âges par région en République du Congo, et d'augmentation croissante comme dans de nombreux pays africains (figures 15 et 16) (269). La population âgée de 60 ans et plus, essentiellement féminine, est répartie de façon homogène en zone rurale (44,1%) et en zone urbaine (42,7%) (273). La figure 17 montre la répartition des personnes âgées de 60 ans et plus en fonction des régions en République du Congo.

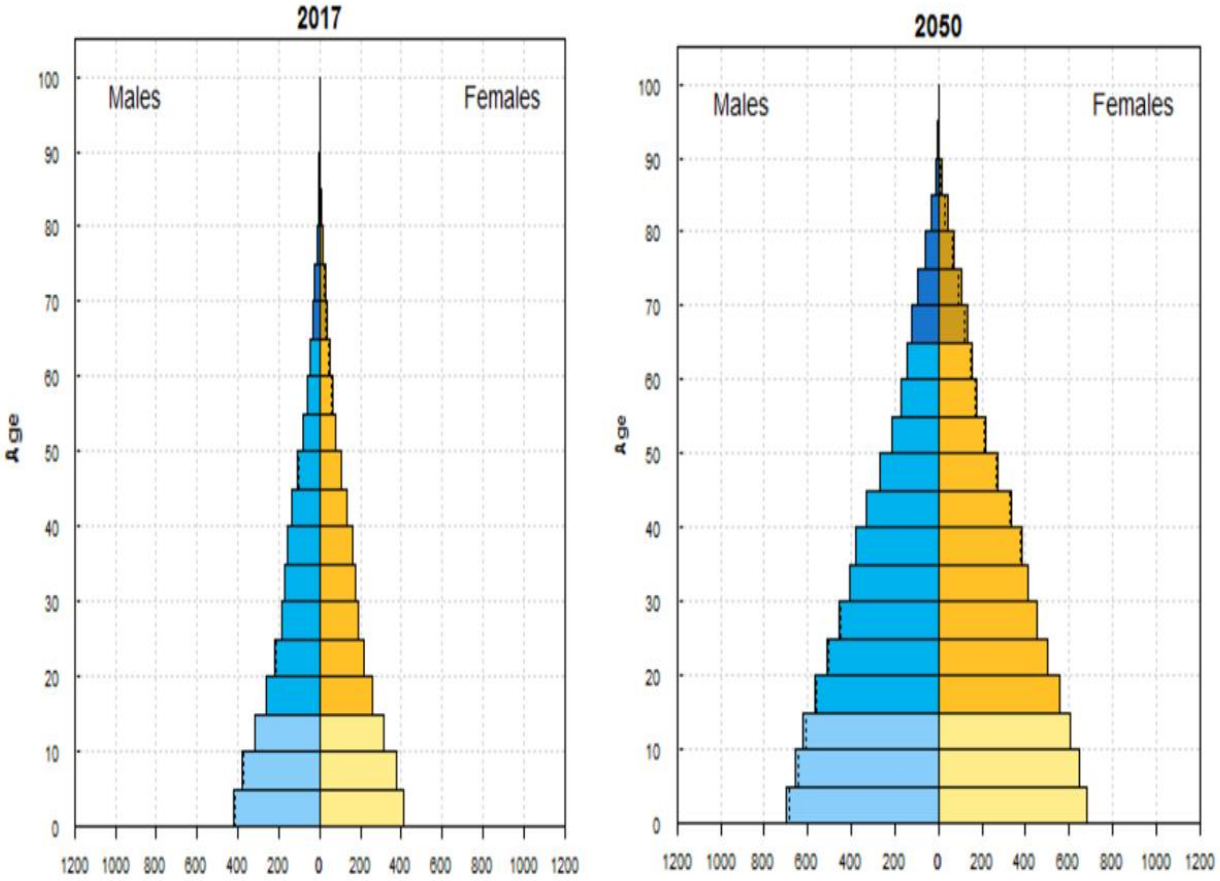


Figure 14. Pyramide des âges en République du Congo en 2017 et en 2050

Source : United Nations, World Population Prospects 2017 Revision (269)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

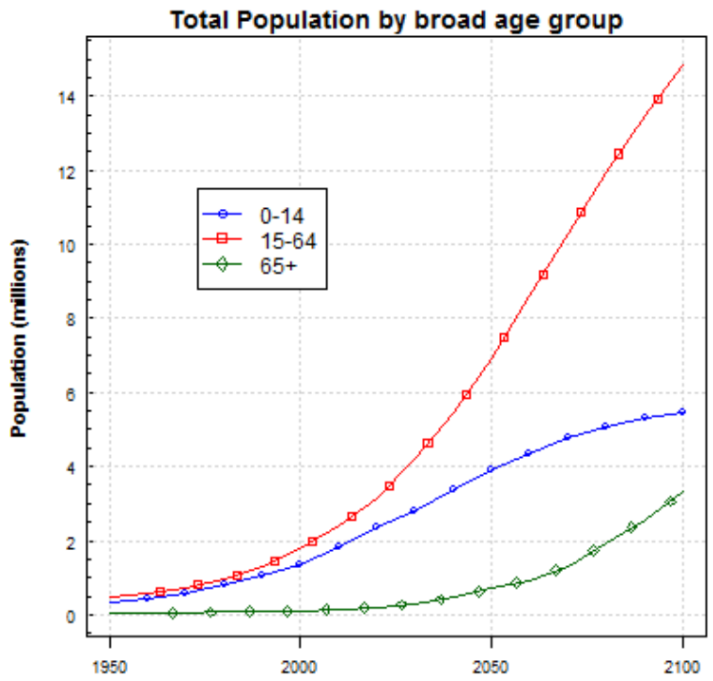


Figure 15. Répartition de la population selon l'âge en République du Congo en 2017

Source : United Nations, World Population Prospects 2017 Revision (269)

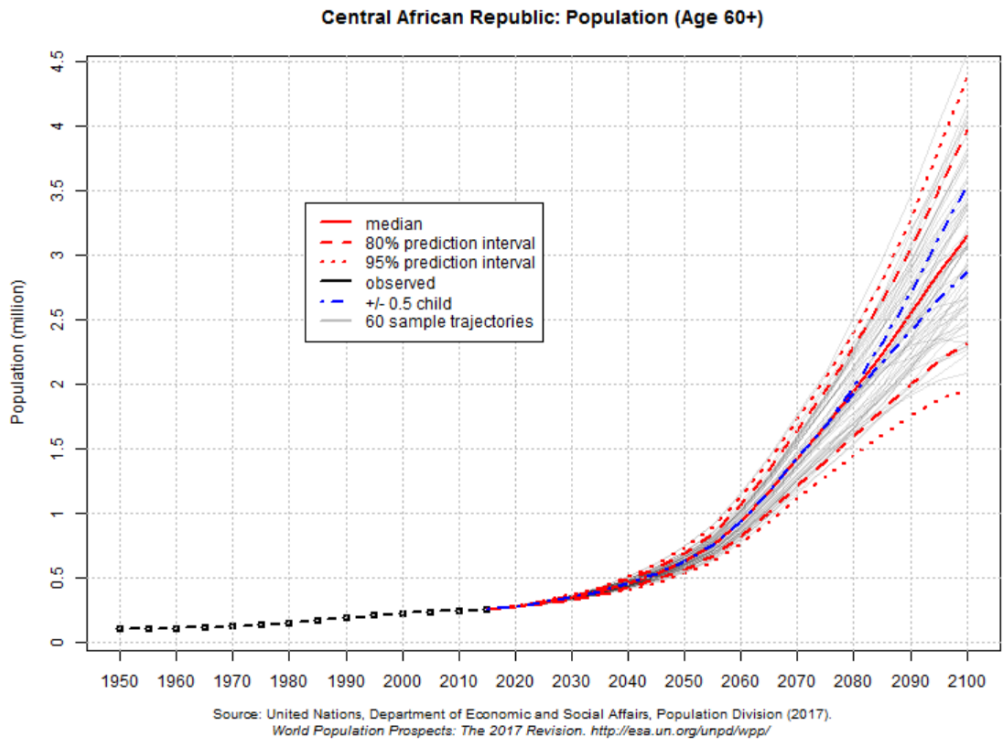


Figure 16. Estimations de l'augmentation de la population des personnes âgées de 60 ans et plus en République du Congo

Source : United Nations, World Population Prospects 2017 Revision (269)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

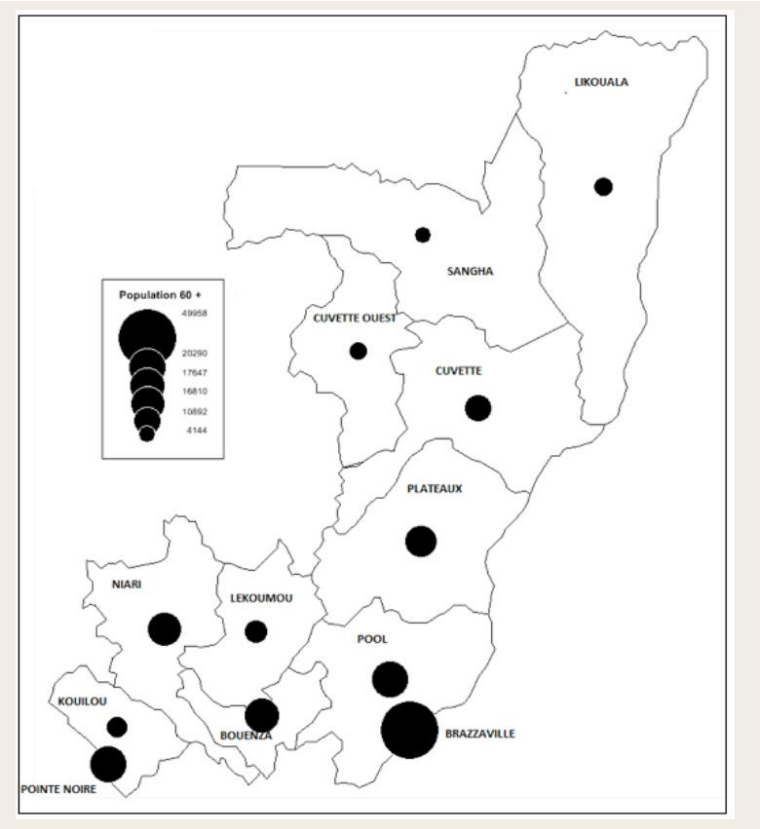


Figure 17. Répartition des personnes âgées de 60 ans et plus selon la région en République du Congo

Source : http://www.ceped.org/cdrom/meknes/spipf46b.html

- **Caractéristiques du secteur de la santé**

Avec plusieurs types de structures opérationnelles (tels que le Centre Hospitalier Universitaire, l'hôpital de référence, l'hôpital de base, le Centre de Santé Intégré, le poste de santé…), le système sanitaire de la République du Congo est organisé sur 3 niveaux : un niveau central, un niveau intermédiaire et un niveau périphérique (figure 18). La gestion du niveau central est sous la direction de la Direction générale de la Santé et de plusieurs autres structures siégeant au Ministère de la Santé. Le niveau intermédiaire quant à lui est dirigé par les Départements Médicaux anciennement dénommés Direction Départementale de la Santé, alors que le niveau périphérique est sous la direction de la circonscription socio-sanitaire aujourd'hui connu sous le nom de districts sanitaires. Outre les structures publiques, plusieurs centres privés spécialisés dans la prise en charge des personnes âgées existent en République du Congo et sont essentiellement basés dans la capitale (Brazzaville).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

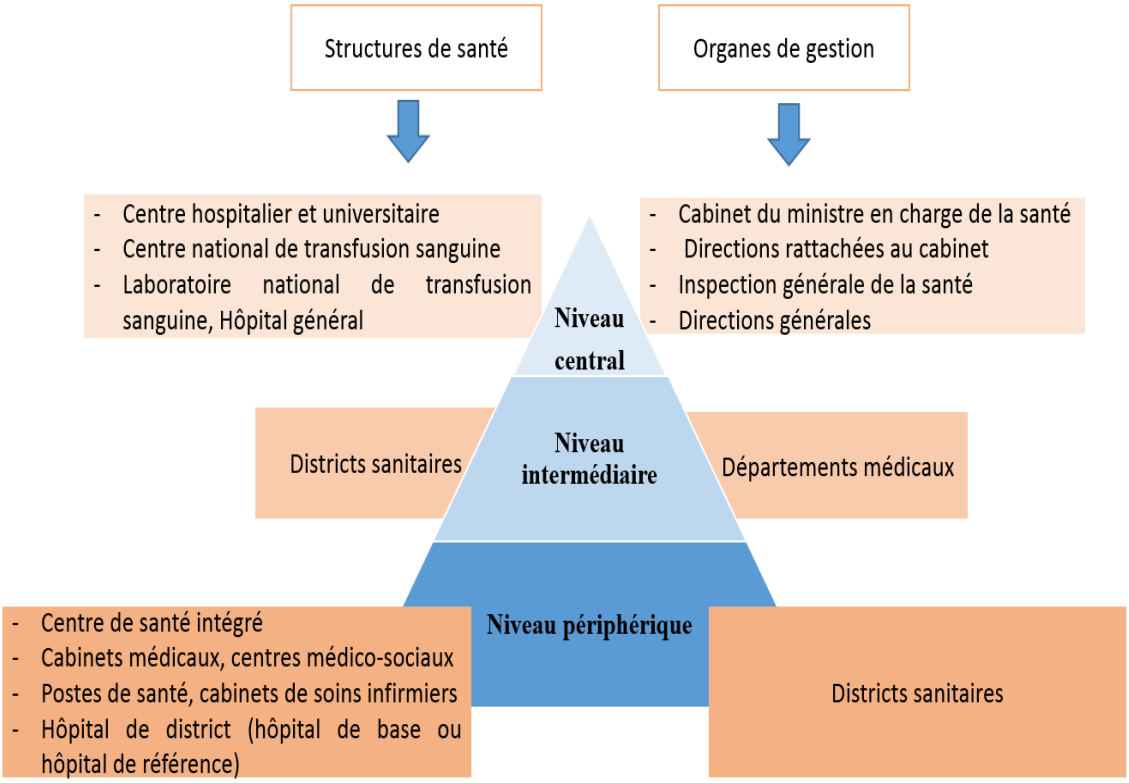


Figure 18. Organisation du système de santé de la République du Congo

- **Zones d'étude**

La communauté urbaine de Gamboma a été choisie pour des raisons d'accessibilité et de logistique, notamment car elle dispose comme la ville de Nola en RCA, de la présence d'un hôpital équipé (congélateur) permettant de respecter la chaîne de froid pour les prélèvements sanguins. Située dans le département de Gamboma, au sein de la Région des Plateaux, au Nord de Brazzaville, la communauté urbaine de Gamboma comptait 19 662 habitants en 2012. La ville de Gamboma est composée de 10 districts : Lékana, Abala, Allembé, Makotimpoko, Mbon, Mpouya, Ngo, Ollombo, Ongogni et Gamboma.

Brazzaville, capitale du Congo, comptait 1 145 280 habitants en 2015. Sa densité est de 17 094 habitants/km^2. En 2007, elle comptait 32 318 personnes âgées de 65 ans ou plus, soit 2,3% de sa population. La ville de Brazzaville est composée de neuf arrondissements : Makélékélé, Bacongo, Poto-Poto, Moungali, Ouenzé, Talangaï, Mfilou, Madibou et Djiri. Plusieurs structures privées d'hébergement et de prise en charge des personnes âgées existent à Brazzaville comme la maison d'accueil des petites sœurs des pauvres, le centre des sœurs « missionnaires de la charité » et le centre d'accueil « Paul Kamba ».

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.4. Méthodes d'études des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU

Avant de situer la méthodologie spécifique à notre thèse dans ce chapitre, nous présenterons brièvement la méthodologie des programmes dans lesquels se sont inscrits nos travaux (EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU), en mettant un accent sur l'outil utilisé pour évaluer les troubles du comportement (le NPI-Q). Le protocole du programme EPIDEMCA a fait l'objet d'une publication en 2010 qui permet d'avoir une vue exhaustive de la méthodologie qui y a été utilisée (274).

III.4.1. Description du programme EPIDEMCA

- **Schéma d'étude**

Le programme EPIDEMCA est une étude multicentrique transversale, descriptive et analytique dont les enquêtes se sont déroulées de Novembre 2011 à Décembre 2012.
La population d'étude était constituée des personnes âgées de 65 ans et plus vivant dans les zones d'étude. Les critères de non-inclusion au programme EPIDEMCA étaient le refus de consentement et la présence de comorbidités sévères empêchant la réalisation des tests cognitifs ou engageant le pronostic vital à court terme.
Le programme EPIDEMCA a été réalisé sur 2002 personnes âgées de 65 ans et plus au niveau des 4 sites : 473 à Nola, 500 à Bangui, 529 à Gamboma et 500 à Brazzaville. La taille de l'échantillon avait été estimée à environ 500 participants par site d'étude, sur la base d'une prévalence attendue de la démence de 5% et d'une précision de 2% (10).

- **Collecte des données**

Le recrutement des participants âgés de 65 ans ou plus avait été effectué par un dépistage de porte à porte dans la population générale vivant dans les villages à Nola et Gamboma et selon un sondage aléatoire proportionnel à la taille des arrondissements dans les zones urbaines à Bangui et Brazzaville.
Les enquêtes ont eu lieu en deux phases. La première phase comprenait un dépistage des troubles cognitifs chez les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi qu'une investigation des facteurs de risque (sociodémographiques, vasculaires, nutritionnels). Ce dépistage avait été réalisé en utilisant le Community Screening Interview for Dementia (CSI-D) (275) . Le CSI-D permet d'avoir deux scores : le score informant et le score cognitif du participant. Lorsque le score cognitif était ≤ 24,5 le sujet était considéré comme suspect de démence. Au cours de cette phase, les participants avaient également été évalués par le Geriatric Mental State (GMS) (276).
Tous les participants ayant été considérés comme suspects de démence devaient être revus lors d'une deuxième phase. Au cours de cette deuxième phase, les sujets ont été examinés par un

Licence CC BY-NC-ND 3.0

neurologue pour confirmer le diagnostic de démence en utilisant les critères de la 4ème version révisée du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-IV-TR) (277).
Au cours de l'évaluation neurologique, les participants ont bénéficié de tests neurocognitifs tels que le barrage de Zazzo (278), le Free and Cued Selective Reminding Test ou test de Grober et Buschke (version orale) (279) et le Set Test d'Isaacs (280). Le diagnostic des sous-types de démences a été basé sur un consensus clinique des principaux investigateurs, et les critères proposés par le National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (281). Le diagnostic de MCI a été réalisé grâce aux critères de Petersen (282).
Le NPI-Q a été aussi effectué auprès de ces sujets et de leurs familles à la recherche de troubles du comportement (108).
Tous les outils ont été traduits en langue locale selon une méthode de rétro-traduction à partir de leurs versions françaises.

- **Ethique**

Avant le début de l'enquête, les sujets et/ou les familles avaient été informés sur le but de l'étude. Un consentement écrit ou par empreinte digitale était obtenu selon qu'il s'agissait de sujets lettrés ou non.
L'accord du Comité d'Ethique du Ministère de la Santé Publique en RCA, du Comité d'Ethique de Recherche en Sciences de la Santé (CERSSA) du Congo, ainsi que du Comité de la Protection des Personnes Sud-Ouest Outre-Mer (CPP-SOOM) en France avaient été également obtenus.

III.4.2. Description du programme EPIDEMCA-FU

- **Schéma d'étude**

Le programme EPIDEMCA-FU est né de la nécessité d'élargir les connaissances sur l'épidémiologie des démences apportées par le programme EPIDEMCA notamment de pouvoir mesurer l'incidence des démences, la mortalité et rechercher les facteurs de risque de démence.
Il s'agissait donc d'une étude observationnelle de type longitudinale incluant les sujets âgés ayant participé au programme EPIDEMCA. Seuls les participants du Congo ont été inclus, du fait de tensions politiques en RCA au moment de l'enquête.
La population d'étude du programme EPIDEMCA-FU était donc constituée des personnes âgées de 65 ans et plus, ayant participé au programme EPIDEMCA, présents dans les zones d'étude (Brazzaville, Gamboma) au moment du suivi et ayant donné leur consentement.
La présence de pathologies/comorbidités sévères entravant l'entretien et l'évaluation cognitive ou engageant le pronostic vital à court terme étaient les critères d'exclusion. Après recrutement des participants pour le programme EPIDEMCA-FU, un suivi total de deux à trois ans a été réalisé auprès

Licence CC BY-NC-ND 3.0

des participants. Le programme EPIDEMCA-FU a inclus 1029 personnes âgées. Le suivi à un ou deux ans a été réalisé sur les deux sites de la République du Congo (Brazzaville, Gamboma). Pour des raisons budgétaires et logistiques, le suivi à trois ans a été réalisé uniquement à Brazzaville.

- **Collecte des données**

Un bref examen physique ainsi que le recueil de données pour le suivi ont été réalisés à l'aide d'un questionnaire comportant les données sociodémographiques, les données sur la santé générale du patient, l'exposition aux facteurs de risque, les données sur la consommation d'alcool et de tabac. Ce questionnaire comportait également les données sur l'évaluation du statut dépressif du sujet (par une version courte de la Geriatric Depression Scale : GDS) (283), l'évaluation neurocognitive du sujet : évaluation de la dépendance (participation aux activités de la vie quotidienne avec l'échelle Central Africa Dependency scale : CA-D) (284) et l'administration des tests neuropsychologiques : le test du Barrage de Zazzo (278), le Set test d'Isaacs (280) et le test du Grober et Buschke (279).
L'information sur le statut vital était recueillie à chaque suivi. En cas de décès, une autopsie verbale était réalisée avec un proche du défunt (date et causes probables du décès, évolution possible des troubles cognitifs avant le décès chez les sujets non déments).
La recherche de troubles du comportement par le NPI-Q n'a pas été réalisée dans les suivis du programme EPIDEMCA-FU.

- **Ethique**

Tous les participants inclus dans le programme EPIDEMCA-FU avaient donné leur consentement avant le début du suivi.

L'accord de l'Université Marien Ngouabi de Brazzaville (le CERSSA) et du comité d'éthique du CHU de Limoges (CPP-SOOM) avait été également obtenu.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.5. Méthodes d'études spécifiques à notre thèse

III.5.1. Schéma d'étude

Nos travaux s'inscrivant dans la continuité de programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU, nos types d'études se sont rapportés à ceux de ces programmes. Ainsi nos études 1 et 2 ayant exploité la base de données EPIDEMCA nous avons mené des études de type multicentrique, transversal, descriptif et analytique. Notre étude 3 basée sur les données du suivi EPIDEMCA-FU nous a permis de réaliser une étude de type observationnelle longitudinale.

III.5.2. Population d'étude/critères d'inclusion

Notre population d'étude était constituée des participants du programme EPIDEMCA ayant bénéficié de la réalisation du NPI-Q lors de la deuxième phase. Nous n'avons donc pas inclus les sujets de la première phase du programme. Après inclusion des sujets disposant des données du NPI-Q, en fonction des différents objectifs, nous avons inclus ou exclus les participants dans un second temps suivant la disponibilité des données d'intérêt. Dans le cadre par exemple de l'étude 2 portant sur les données génétiques (APOE), seuls les sujets ayant également donné leur consentement pour le prélèvement sanguin avec dosage génétique ont été inclus. Aussi dans le cadre de notre étude 3 portant sur la mortalité et le déclin cognitif, nous avons uniquement inclus les sujets répondant aux critères d'inclusion du programme EPIDEMCA, qui ont été suivis par la suite dans le programme EPIDEMCA-FU.

III.5.3. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon n'avait pas été calculée dans nos travaux. En effet, les données étant déjà disponibles, nous avons inclus tous les sujets disposant des données dont nous avions besoin c'est-à-dire les sujets répondant aux critères d'inclusion.

III.5.4. Outil de collecte

L'outil de collecte de nos travaux a été le NPI-Q, la version réduite du NPI qui a été utilisée pour évaluer les participants à la deuxième phase des enquêtes du programme EPIDEMCA. L'inventaire neuropsychiatrique est aujourd'hui l'une des échelles d'évaluation les plus couramment utilisées chez les personnes atteintes de démence et d'autres troubles neurologiques (90).

C'est un instrument basé sur des entretiens avec l'entourage du sujet. Afin de permettre une meilleure compréhension de l'outil, nous décrivons dans cette partie la définition des différents symptômes selon le NPI-Q. Il s'agit d'un outil qui explore la sévérité et le retentissement de douze troubles du comportement qui y sont définis comme suit :

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Idées délirantes**

« Le patient/la patiente croit-il/elle des choses dont vous savez qu'elles ne sont pas vraies ? Par exemple, il/elle insiste sur le fait que des gens essaient de lui faire du mal ou de le/la voler.
A-t-il/elle dit que des membres de sa famille ne sont pas les personnes qu'ils prétendent être ou qu'ils ne sont pas chez eux dans sa maison ? Est-il / elle vraiment convaincu(e) de la réalité de ces choses ? »

- **Hallucinations**

« Le patient/la patiente a-t-il/elle des hallucinations ? Par exemple, a-t-il/elle des visions ou entend-il/elle des voix ? Semble-t-il/elle voir, entendre ou percevoir des choses qui n'existent pas ? Il ne s'agit pas du simple fait de croire par erreur à certaines choses par exemple affirmer que quelqu'un est encore en vie alors qu'il est décédé. Est-ce-que le patient/la patiente voit ou entend vraiment des choses anormales ? »

- **Agitation / agressivité**

« Y-a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse de coopérer ou ne laisse pas les gens l'aider ? Est-il difficile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ? »

- **Dépression / dysphorie**

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle triste ou déprimé(e) ? Dit-il/elle qu'il/elle se sent triste ou déprimé(e) ? »

- **Anxiété**

« Le patient/la patiente est-il/elle très nerveux(se), inquiet(ète) ou effrayé(e) sans raison apparente ? Semble-t-il/elle très tendu(e) ou a-t-il/elle du mal à rester en place ? Le patient/la patiente a-t-il/elle peur d'être séparé(e) de vous ? »

- **Exaltation de l'humeur/ euphorie**

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle trop joyeux(se) ou heureux(se) sans aucune raison ? Il ne s'agit pas de la joie tout à fait normale que l'on éprouve lorsque l'on voit des amis, reçoit des cadeaux ou passe du temps en famille. Il s'agit plutôt de savoir si le patient/la patiente présente une bonne humeur anormale et constante, ou s'il/elle trouve drôle ce qui ne fait pas rire les autres ? »

- **Apathie / indifférence**

« Le patient/la patiente a-t-il/elle perdu tout intérêt pour le monde qui l'entoure ? N'a-t-il/elle plus envie de faire des choses ou manque-t-il/elle de motivation pour entreprendre de nouvelles activités ? Est-il devenu plus difficile d'engager une conversation avec lui/elle ou de le/la faire participer aux tâches ménagères ? Est-il/elle apathique ou indifférent(e) ? »

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Désinhibition**

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle agir de manière impulsive, sans réfléchir ? Dit-il/elle ou fait-il/elle des choses qui, en général, ne se font pas ou ne se disent pas en public ? Fait-il/elle des choses qui sont embarrassantes pour vous ou pour les autres ?»

- **Irritabilité / instabilité de l'humeur**

« Le patient/la patiente est-il/elle irritable, faut-il peu de choses pour le/la perturber ? Est-il/elle d'humeur très changeante ? Se montre-t-il/elle anormalement impatient(e) ? Il ne s'agit pas de la contrariété résultant des trous de mémoire ou de l'incapacité d'effectuer des tâches habituelles. Est-ce-que le patient/la patiente fait preuve d'une irritabilité, d'une impatience normale, ou a de brusques changements d'humeur qui ne lui ressemblent pas ?»

- **Comportement moteur aberrant**

« Le patient/la patiente fait-il/elle les cent pas, refait-il/elle sans cesse les mêmes choses comme ouvrir les placards ou les tiroirs, ou tripoter sans arrêt des objets ou enrouler de la ficelle ou du fil ?»

- **Sommeil**

« Est-ce que le patient/la patiente a des problèmes de sommeil (ne pas tenir compte du fait qu'il/elle se lève uniquement une fois ou deux par nuit seulement pour se rendre aux toilettes et se rendort ensuite immédiatement) ? Est-il/elle debout la nuit ? Est-ce qu'il/elle erre la nuit, s'habille ou dérange votre sommeil ?»

- **Appétit / troubles de l'appétit**

« Est-ce qu'il y a eu des changements dans son appétit, son poids ou ses habitudes alimentaires ? Est-ce qu'il y a eu des changements dans le type de nourriture qu'il/elle préfère ?»

Dans le NPI-Q, lorsqu'un symptôme est présent, sa gravité et son retentissement sont évalués. La gravité de chaque trouble du comportement est cotée de 1 à 3 (léger, moyen, important) avec pour chaque symptôme la description précise de la situation correspondant à chaque stade de gravité. Les questions portant par exemple sur la gravité des hallucinations qui se présentent comme suit :

- Léger (=1) : les hallucinations sont présentes mais semblent inoffensives et sont peu éprouvantes pour le patient/la patiente ;
- Moyen (=2) : les hallucinations sont éprouvantes et perturbantes pour le patient/la patiente ;
- Important (=3) : les hallucinations sont très perturbantes et représentent une source majeure de troubles du comportement. Il peut se révéler nécessaire d'administrer des médicaments « à la demande » pour les maîtriser.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les questions portant sur le retentissement sont intitulées comme suit : « A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous sur le plan émotionnel ? ». Le retentissement est évalué de 1 à 5 avec comme pour la gravité un descriptif de chaque cotation :

- Pas du tout=0 ;
- Minimum=1 ;
- Légèrement=2 ;
- Modérément=3 ;
- Sévèrement=4 ;
- Très sévèrement, extrêmement=5.

III.5.5. Données extraites des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU

La première étape de nos travaux a été l'extraction de nos variables d'intérêt. En effet, il s'agit de bases comportant plus de 400 variables sur les sujets âgés des deux pays. Dans cette partie, nous présenterons ces variables d'intérêt pour notre thèse que nous avons modifié et catégorisé à nouveau ou non en fonction de nos besoins. Ces variables ont principalement été extraites des données du programme EPIDEMCA. Le NPI-Q n'ayant pas été réalisé dans le programme EPIDEMCA-FU, seules les données relatives au suivi ont été extraites de ce programme.

Toutes ces variables ont été choisies soit en vue d'une bonne description de la population soit compte tenu de leurs liens rapportés dans la littérature avec les troubles du comportement et/ou les démences.

Ainsi, les variables d'intérêt extraites de ces programmes sont :

- **Variables issues du programme EPIDEMCA**
    - ***Variables relatives aux « troubles du comportement »***

Les données relatives aux résultats du NPI-Q dans la population EPIDEMCA ont été utilisées pour créer la variable trouble du comportement. La variable binaire **« troubles du comportement »** a été catégorisée en deux classes : présence ou absence de troubles du comportement. Les troubles du comportement ont été considérés comme présents lorsqu'il existait au moins un des douze troubles du comportement évalués par le NPI-Q.

Chacun des douze troubles du comportement évalués par le NPI-Q a été également catégorisé en deux classes avec présence ou absence du trouble.

Une variable catégorielle **« nombre de troubles du comportement »** divisée en trois classes : 0 trouble du comportement, 1 ou 2 troubles du comportement et supérieur ou égal à 3 troubles du comportement a été également créée.

Par ailleurs, **un score total de gravité et un score total de retentissement** des troubles du comportement ont été recueillis au cours de l'étude. Ces scores ont été calculés en faisant

Licence CC BY-NC-ND 3.0

respectivement la somme des scores de gravité et des scores de retentissement des douze troubles du comportement.

- ***Variable « statut cognitif »***

La variable « **statut cognitif** » a été issue de l'évaluation neurologique réalisée chez les personnes âgées suspectes de démence (ayant un score cognitif faible au CSI-D) lors la deuxième phase du programme EPIDEMCA. Trois diagnostics ont été issus de cette évaluation neurologique. Les sujets avec démence et les sujets avec MCI ont été identifiés ainsi que les sujets indemnes de MCI et de démence. Le statut cognitif a ainsi été catégorisé en trois modalités : **statut cognitif sans MCI ni démence, MCI et démences** tous types.
La variable binaire « démence » (oui/non), ainsi que trois autres variables portant sur le type de démences ont également été recueillies. Il s'agit de : la variable « MA », la variable « démence vasculaire », la variable « démence mixte ». Un statut binaire oui/non a été attribué à chacune de ces variables.
Une variable « sous-types de démences » a été créée au cours de nos analyses. Il s'agissait d'une variable composée de cinq classes : MA, démence vasculaire, démence mixte, autres types de démences et démences inclassables.

- ***Variables sociodémographiques***

Les variables sociodémographiques prises en compte dans nos analyses étaient l'âge, le sexe, le niveau d'éducation (variable binaire : scolarisé ou non), la situation professionnelle (travail à plein temps, à temps partiel, femme/homme au foyer, retraite), le site (Nola, Gamboma, Brazzaville, Bangui), le statut matrimonial (variable binaire : en couple ou non) et les liens amicaux : le sujet a-t-il des amis dans la communauté (variable binaire : oui/non).
L'âge des sujets a été estimée en fonction des documents officiels tels que la carte d'identité et en cas de doute, selon la méthode de détermination de l'âge fondée sur des repères historiques validée au Bénin en 2010 par notre équipe de recherche (285). Dans nos travaux, la variable « âge » a été utilisée en tant que variable quantitative continue.
La variable renseignant sur le type d'aidants ayant participé à l'évaluation des troubles du comportement par le NPI-Q a été également extraite. Cette variable était catégorisée en quatre classes : conjoint, fille ou fils, frère ou sœur et autres.

- ***Facteurs de risque vasculaires***

Les facteurs de risque vasculaire prises en compte dans notre thèse incluaient :

- Le tabac, variable binaire : fumeur actuel ou non,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- La consommation d'alcool : en 3 groupes (aucune, parfois, régulièrement),
- L'hypertension artérielle, variable binaire : oui/non

L'hypertension artérielle a été définie soit par la prise d'un traitement hypotenseur soit par une mesure élevée de la tension artérielle avec comme seuil, une pression artérielle systolique ≥140mmHg ou une pression artérielle diastolique ≥ 90mmHg (286).

- Le diabète, variable binaire : oui/non

La présence de diabète a été définie par la prise d'un antidiabétique, quelle que soit sa forme, ou une mesure de glycémie ≥ à 126 mg/dl pour les sujets à jeun depuis plus de 2 heures ou supérieure à 200 mg/dl pour les sujets non à jeun selon les recommandations de l'OMS (287).

- L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI), variable binaire : oui/non

L'AOMI a été évaluée par l'Index de Pression Systolique (IPS). L'IPS a été mesuré et calculé selon les recommandations de l'American Heart Association et catégorisé en 3 modalités : AOMI (IPS ≤ 0,9), IPS non pathologique (0,9<IPS<1,4) et en médiacalcose (IPS≥1,4) (288). La variable AOMI a été catégorisée en binaire pour nos analyses avec une réponse « non » en cas d'IPS non pathologique et de médiacalcose.

- Antécédent d'accident vasculaire cérébral identifié à l'interrogatoire du sujet, variable binaire : oui/non.
- Activité physique recommandée, variable binaire oui/non

L'activité physique recommandée (modérée à élevée) a été catégorisée à « oui » lorsque le participant réalise une activité physique d'une durée ≥ 150 minutes par semaine.

- ***Variables nutritionnelles***

Deux variables nutritionnelles ont été inclues dans l'analyse :

- Les difficultés à manger à sa faim, variable binaire : oui/non ;
- L'indice de masse corporelle (IMC), variable à 4 classes selon les recommandations de l'OMS : dénutrition (IMC<18,5 kg/m²), normal (IMC : 18,5-24,9 kg/m²), surpoids (IMC : 25-29,9 kg/m²), obésité (IMC : ≥ 30 kg/m²).

- ***Variables psychosociales***

Les variables psychosociales inclues dans nos travaux étaient le nombre d'évènements stressants durant la vie entière, évalué à l'aide d'un questionnaire développé par Persson et Skoog (289), la personnalité dépendante, variable binaire : oui/non, évaluée avec la quatrième version révisée du Personality Diagnostic Questionnaire (290), et le score d'indice du bonheur, variable quantitative,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

évalué selon le score Center for Epidemiologic Study Depression (CES-D) (291). L'indice du bonheur est issu des items du bonheur de la CES-D avec un score allant de 0 (bonheur minimum) à 12 (bonheur maximum).

- ***Variables psychologiques***

Des variables portant sur le diagnostic de dépression et d'anxiété ont été également incluses dans nos travaux. Ces variables ont été évaluées à l'aide du GMS associé à l'algorithme AGECAT qui permet de générer neuf groupes de diagnostic dont la dépression et l'anxiété (276).
Pour chacun de ces syndromes, le GMS établit un niveau de confiance qui varie de 0 (absence de symptômes) à 5 (très gravement touché). Dans cette étude, les variables dépression et anxiété ont été catégorisées en binaire oui/non avec une réponse non en cas d'absence de symptômes, et une réponse oui lorsque le diagnostic de dépression ou d'anxiété étaient évoqués, quel que soit le niveau de confiance.
L'abus de substances psychoactives a été également recherché selon le GMS-AGECAT. Il a été utilisé comme une variable binaire oui/non avec une réponse oui en cas d'abus à l'une des substances suivantes :

- Opium, héroïne, analgésiques morphiniques, cocaïne,
- Hallucinogènes,
- Cannabis,
- Autres psychostimulants (exemple : amphétamines),
- Barbituriques,
- Autres hypnotiques, sédatifs, tranquillisants (*valium*, temesta*, seresta*, tranxène**...).

- ***Variable relative à l'Apolipoprotéine E***

La variable relative au génotype de l'APOE a également été extraite de EPIDEMCA. Pour nos analyses la variable binaire « APOE $\varepsilon 4$ » a été créée ainsi qu'une variable portant sur la distribution de l'APOE $\varepsilon 4$ catégorisée en trois classes « absence d'allèle $\varepsilon 4$, homozygote $\varepsilon 4$, hétérozygote $\varepsilon 4$ ».

- ***Autres variables***

  - Audition, variable binaire : normale ou non,

Les questions relatives à l'audition avaient été recherchées à l'interrogatoire et permettaient de regrouper les réponses en 3 classes : surdité sévère, simple gêne, normale. Pour nos analyses, cette variable a été catégorisée en binaire normale ou non.

  - Vision, variable binaire : normale ou non,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La variable vision avait été classée à partir des données de l'interrogatoire en 3 groupes : aveugle, simple gêne, normale. Pour nos analyses, cette variable a été catégorisée en binaire normale ou non.

- Handicap physique, variable binaire : oui/non, évalué à l'interrogatoire.
- Dépendance à la toilette

Dans le cadre de la recherche de l'autonomie dans les activités de vie selon l'échelle d'évaluation de la dépendance CA-D (284), la toilette avait été évaluée à l'interrogatoire des sujets lors de l'examen de confirmation par le neurologue. Elle était catégorisée de 1 à 5 :

1= Le sujet fait sa toilette seul, correctement et il en prend l'initiative

2 = Le sujet fait sa toilette seul, correctement mais il a besoin d'être stimulé

3 = Le sujet fait sa toilette seul mais pas correctement

4 = Le sujet a besoin d'aide pour sa toilette parce qu'il a des troubles moteurs, visuels...

5= Le sujet a besoin d'aide pour sa toilette même s'il n'a pas des troubles moteurs ou visuels importants.

Pour cette thèse, la variable « dépendance à la toilette » a été créée et catégorisée en binaire avec présence ou absence de dépendance à la toilette.

- Dépendance à l'habillage

L'habillage avait été également recherché à l'interrogatoire des sujets lors de l'examen de confirmation par le neurologue selon l'échelle de dépendance CA-D (284). Elle était catégorisée de 1 à 4 :

1 = Le sujet s'habille seul et correctement (il choisit tout seul des vêtements propres et appropriés)

2 = Le sujet s'habille seul mais pas correctement (vêtements pas propres ou inappropriés ou mal mis)

3 = Le sujet a besoin d'aide pour s'habiller parce qu'il a des troubles moteurs, visuels

4 = Le sujet a besoin d'aide pour s'habiller même s'il n'a pas des troubles moteurs ou visuels importants

Dans le cadre des analyses effectuées au cours de cette étude, la variable « dépendance à l'habillage » a été créée à partir des données précédentes et catégorisée en binaire oui/non, la réponse oui étant considérée comme la présence de dépendance à l'habillage.

- Antécédent de traumatisme crânien rapporté par le participant, variable binaire : oui/non.

- ***<u>Variables issues du suivi dans EPIDEMCA-FU</u>***

Les variables provenant du suivi (EPIDEMCA-FU) et portant sur le statut vital (vivant ou non) à 1 an, 2 ans ou 3 ans, la date de décès, la date des dernières nouvelles, la date de visite ont été utilisées

Licence CC BY-NC-ND 3.0

afin de déterminer le statut vital à la fin de l'étude (vivant ou non) ainsi que la durée totale du suivi pour chaque participant.

La date de début du suivi était la date de la visite de la deuxième phase dans le programme EPIDEMCA. La date de point était la date à laquelle le deuxième suivi (ou le troisième suivi selon qu'il s'agisse de l'étude à deux ans ou trois ans) a été effectué auprès des participants dans le programme EPIDEMCA-FU). La date de début et la date de point ont été utilisées pour calculer le délai de suivi pour chaque sujet.

Aussi, la variable binaire « déclin cognitif » a été créée. Nous avons considéré qu'il y a déclin cognitif lorsque le sujet passe d'un statut de « sans MCI ni démence à MCI » ou « sans MCI ni démence à démence » ou lorsqu'un sujet passe de « MCI à démences » du programme EPIDEMCA au programme EPIDEMCA-FU. Cette variable était codée « 0 » lorsqu'il n'y avait pas de changement de statut vital ou lorsqu'il y avait une amélioration du statut vital.

III.5.6. Analyse statistique

Après appropriation de la base de données déjà saisie, pour atteindre nos objectifs, nous avons réalisé une analyse à la fois descriptive et analytique à l'aide du logiciel STATA 14 pour Windows (StataCorp LP, College Station, TEXAS).

- **Analyse descriptive**

L'analyse descriptive nous a permis de présenter une vue globale de la population incluse dans nos études notamment sur des aspects sociodémographiques, médicaux et psychologiques.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne ± écart-type ou en médiane avec l'intervalle interquartile (IQR) selon leur distribution. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences (en nombre et pourcentage). La comparaison des pourcentages a été réalisée en utilisant le test du Chi² ou le test de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient trop petits. L'analyse de variance a été utilisée pour comparer les variables quantitatives en fonction des variables qualitatives à plus de deux classes. Elle était remplacée par le test de Kruskal Wallis lorsque les conditions d'applicabilité de l'analyse de variance n'étaient pas remplies.

- **Analyse principale**

L'atteinte des objectifs de notre thèse est passée par des analyses principales réalisées pour mesurer les différentes associations. Une variable dépendante ainsi que des variables indépendantes ont été définies pour chaque étude. Des analyses uni et multivariées ont été réalisées dans chaque étude avec un modèle adéquat selon le type d'étude. En fonction des modèles, les OR, HR et les sHR (Subdistribution Hazard Ratio) ainsi que leurs $IC_{95\%}$ ont été calculés. Dans toutes

Licence CC BY-NC-ND 3.0

nos analyses, une valeur de p<0,05 était considérée comme statistiquement significative. Une vérification des modifications d'effet et interactions a été également effectuée durant toutes nos analyses.

- ***Etude 1***

Pour atteindre les objectifs de l'étude 1, deux analyses multivariées ont été réalisées.
Pour rechercher les facteurs associés aux troubles du comportement, une analyse univariée a été effectuée entre la variable dépendante « troubles du comportement » (absence ou présence) et chacune des variables indépendantes choisies en fonction de leur lien rapporté dans la littérature avec les troubles du comportement et /ou les démences (voir tableau 9).
Afin d'identifier les troubles du comportement spécifiquement associés à la démence dans notre population d'étude, l'analyse univariée était réalisée entre la présence d'une démence (variable dépendante) et chacun des douze troubles du comportement évalués par le NPI-Q. Pour cette analyse, les facteurs d'ajustement étaient l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et le statut marital. Ces facteurs d'ajustement ont tous été choisis du fait de leur association avec la démence décrite dans la littérature.
Des modèles de régression logistique binominale pas à pas descendante ont été utilisés pour l'analyse multivariée. Seules les variables ayant un p<0,2 après analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié.

- ***Etude 2***

Un modèle de régression logistique a été utilisé pour tester l'association APOE ε4 et les troubles du comportement. La variable dépendante était la variable « troubles du comportement » (absence ou présence) et la variable indépendante était l'APOE ε4 en trois catégories. Cette association a été testée avec plusieurs modèles définis à priori et composés des variables décrites dans la littérature comme étant associées aux troubles du comportement et/ou aux troubles cognitifs et des résultats de l'étude 1. Ces modèles ont été testés à chaque étape avec les troubles du comportement. Il s'agissait donc de :

- Modèle 1 : APOE ε4
- Modèle 2 : modèle 1 + âge, sexe, site, niveau d'éducation, statut matrimonial.
- Modèle 3 : modèle 2 + statut cognitif.
- Modèle 4 : modèle 3 + tabac, alcool, hypertension artérielle, diabète, activité physique.
- Modèle 5 : modèle 4 + nombre d'évènements stressants durant la vie entière, personnalité dépendante + abus de substances psychoactives.

- ***Etude 3***

Pour répondre aux objectifs de l'étude 3 portant sur le lien entre les troubles du comportement, le déclin cognitif et la mortalité, des analyses de survie ont été réalisées.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Une première analyse de survie a été réalisée en univariée à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier et les courbes de survie ont ensuite été comparées à l'aide du test du Log-Rank.
Puis nous avons réalisé une analyse entre la variable dépendante et chacune des variables indépendantes à l'aide des modèles de régression adaptés. Nous avons utilisé pour l'analyse multivariée les variables ayant un p < 20% après analyse univariée.
Dans le cadre de cette analyse, les variables issues du programme EPIDEMCA-FU que nous avons utilisé sont le statut vital à deux et trois ans, la variable « déclin cognitif » et une variable renseignant sur la durée de suivi des participants à l'étude. Au cours de ces analyses les variables d'ajustement étaient l'âge, le sexe, le statut cognitif à l'inclusion (EPIDEMCA) et le niveau d'éducation.

Le modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour tester l'association entre les troubles du comportement et la mortalité des sujets âgés. Le modèle à risque compétitif de Fine et Gray a été utilisé pour tester l'association entre les troubles du comportement et le déclin cognitif. Dans ce modèle tous les sujets âgés décédés sans diagnostic cognitif au deuxième suivi ont été identifiés comme des sujets avec un risque compétitif (le décès). Pour ce modèle, une variable « évènement » a été créée et codée en trois catégories : « 1 » pour la survenue de déclin cognitif, « 2 » pour l'absence de déclin cognitif et « 3 » pour les évènements compétitifs.

Les variables dépendantes et indépendantes de chaque étude et les facteurs d'ajustement utilisés pour chaque modèle sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résumé des différentes variables utilisées dans les 3 études de la thèse

Etude 1	
	Recherche des facteurs associés aux troubles du comportement
	- **Variable dépendante** : « troubles du comportement » - **Variables indépendantes :** statut cognitif, âge, sexe, niveau d'éducation, situation professionnelle, site, statut matrimonial, liens amicaux, tabac, consommation d'alcool, hypertension artérielle, diabète, AOMI, antécédent d'accident vasculaire cérébral, difficultés à manger à sa faim, IMC, nombre d'évènements stressants durant la vie entière, personnalité dépendante, indice de bonheur, dépression et anxiété, abus de substances psychoactives, audition, vision, handicap physique, dépendance à la toilette, dépendance à l'habillage, anxiété selon GMS, dépression selon GMS
	Troubles du comportement associés aux démences
	- **Variable dépendante** : présence ou non de démence - **Variables indépendantes :** Troubles du comportement évalués par le NPI-Q (idées délirantes, hallucination, agitation/agressivité, dépression/dysphorie, anxiété, exaltation de l'humeur / euphorie, apathie / indifférence, désinhibition, irritabilité/instabilité de l'humeur, comportement moteur aberrant, troubles du sommeil, troubles de l'appétit

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 9 (suite) : Résumé des différentes variables utilisées dans les 3 études de la thèse

Etude 2	
	Association entre troubles du comportement et APOE ε4
	- **Variable dépendante** « troubles du comportement » - **Variable indépendante** : APOE ε4 en trois catégories (absence d'allèle 4, homozygote ε4, hétérozygote ε4) - **Facteurs d'ajustement** utilisés dans les modèles : statut cognitif, âge, sexe, niveau d'éducation, site, statut matrimonial, activité physique, tabac, consommation d'alcool, hypertension artérielle, diabète, nombre d'évènements stressants durant la vie entière, personnalité dépendante, abus de substances psychoactives
Etude 3	
	Mortalité et troubles du comportement
	- **Variable dépendante** : Statut vital à 2-3 ans (vivants/décédés) - **Variables indépendantes** : Présence ou non d'au moins un trouble du comportement (évalués par le NPI-Q) - **Facteurs d'ajustement** : âge, niveau d'éducation, statut cognitif dans EPIDEMCA
	Facteurs associés à la mortalité à deux ans
	- **Variable dépendante** : Statut vital à 2 ans (vivants/décédés) - **Variables indépendantes** : Présence ou non d'au moins un trouble du comportement (évalués par le NPI-Q), âge, sexe, site, niveau d'éducation, statut cognitif dans EPIDEMCA, liens amicaux, tabac, vision, nombre d'évènements stressants durant la vie entière, indice du bonheur
	Déclin cognitif et troubles du comportement
	- **Variable dépendante** : déclin cognitif à 2 ans ou 3 ans (oui / non) - **Variables indépendantes** : Présence ou non d'au moins un trouble du comportement (évalués par le NPI-Q) - **Facteurs d'ajustement** : âge et niveau d'éducation

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Chapitre IV. Nos travaux

Dans cette partie nous présenterons les différentes études que nous avons réalisées et les valorisations dont elles ont fait l'objet notamment en les présentant sous forme d'articles scientifiques.

Ce chapitre sera réparti en trois études :

- La première étude portant sur la prévalence des troubles du comportement, leur gravité, leur retentissement et leurs facteurs associés ainsi que les troubles du comportement associés aux démences ;
- La deuxième partie portant sur l'association entre l'APOE $\varepsilon 4$ et les troubles du comportement ;
- La troisième étude portant sur la mortalité, le déclin cognitif et les troubles du comportement.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.1. Etude 1 : Prévalence, gravité, retentissement et facteurs associés des troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale

IV.1.1. Présentation de l'étude 1

La première étude de notre thèse a porté sur la description des troubles du comportement chez les sujets âgés dépistés avec un trouble cognitif en population générale en Afrique Centrale. L'objectif de ce travail était dans un premier temps de décrire les troubles du comportement et leurs facteurs associés puis dans un second temps, de décrire les scores de gravité et de retentissement et d'évaluer les troubles du comportement spécifiquement associés aux démences. Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique. Dans cette sous-section portant sur l'étude 1, nous présenterons en premier lieu un résumé des valorisations de cette étude, puis une description de la population d'étude. Ensuite, nous présenterons en deux parties les principaux résultats de cette étude, les articles dont elles ont fait l'objet et nous terminerons par une conclusion.

IV.1.2. Valorisation de l'étude 1

Les résultats de nos travaux portant sur l'étude 1 ont été valorisés à travers plusieurs communications orales et affichées dans des congrès scientifiques (tableau 10) et la rédaction d'un article original et d'un brief report.

Tableau 10 : Résumé des communications scientifiques portant sur l'étude 1

Auteurs	Titre	Conférence Date et lieu	Type
I Yoro-Zohoun, P Nubukpo, P Mbelesso, B Ndamba-Bandzouzi, J-F Dartigues, PM Preux, M Guerchet & EPIDEMCA Group	"Behavioural symptoms in Alzheimer's Disease in Central Africa: EPIDEMCA study"	26ième Congrès EPA (European Psychiatric Association) 2018 3 au 6 Mars 2018 Nice, France	E-poster
I Yoro-Zohoun, P Nubukpo, P Mbelesso, B Ndamba-Bandzouzi, JF Dartigues, PM Preux, M Guerchet et le groupe EPIDEMCA	"Facteurs associés aux troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale"	Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF) 2018 10 au 13 Avril 2018 Bordeaux, France	Poster
	"Prévalence et facteurs associés aux troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale (EPIDEMCA)"	23ième congrès de L'Association Pan Africaine des Neurosciences (PAANS) 2018 13 au 18 Mai 2018 Lomé, Togo	Poster
	"Troubles du comportement associés aux démences en Afrique Centrale (EPIDEMCA)"		Oral
I Yoro-Zohoun, M Guerchet, PM Preux	"Prévalence des troubles du comportement dans la démence en Afrique Centrale"	Impact Forum 12 au 14 Septembre 2018 Versailles, France	Oral

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.1.3. Description de la population de l'étude 1

La figure 19 représente le diagramme de flux des participants inclus dans le programme EPIDEMCA. Parmi les 2113 personnes identifiées pour la phase de dépistage menée en population générale au niveau des 4 sites, 2002 sujets ont été interrogées.

Parmi ces 2002 sujets, 775 ayant un score cognitif au CSI-D ≤ 24,5 ont été considérés comme des cas suspects de démence et invités à un entretien clinique à la deuxième phase du programme. Parmi eux, seulement 556 participants (117 à Nola, 115 à Bangui, 193 à Gamboma, et 131 à Brazzaville) ont été examinés par le neurologue pour la confirmation du diagnostic de démence, la réalisation de tests neuropsychologiques et le NPI-Q.

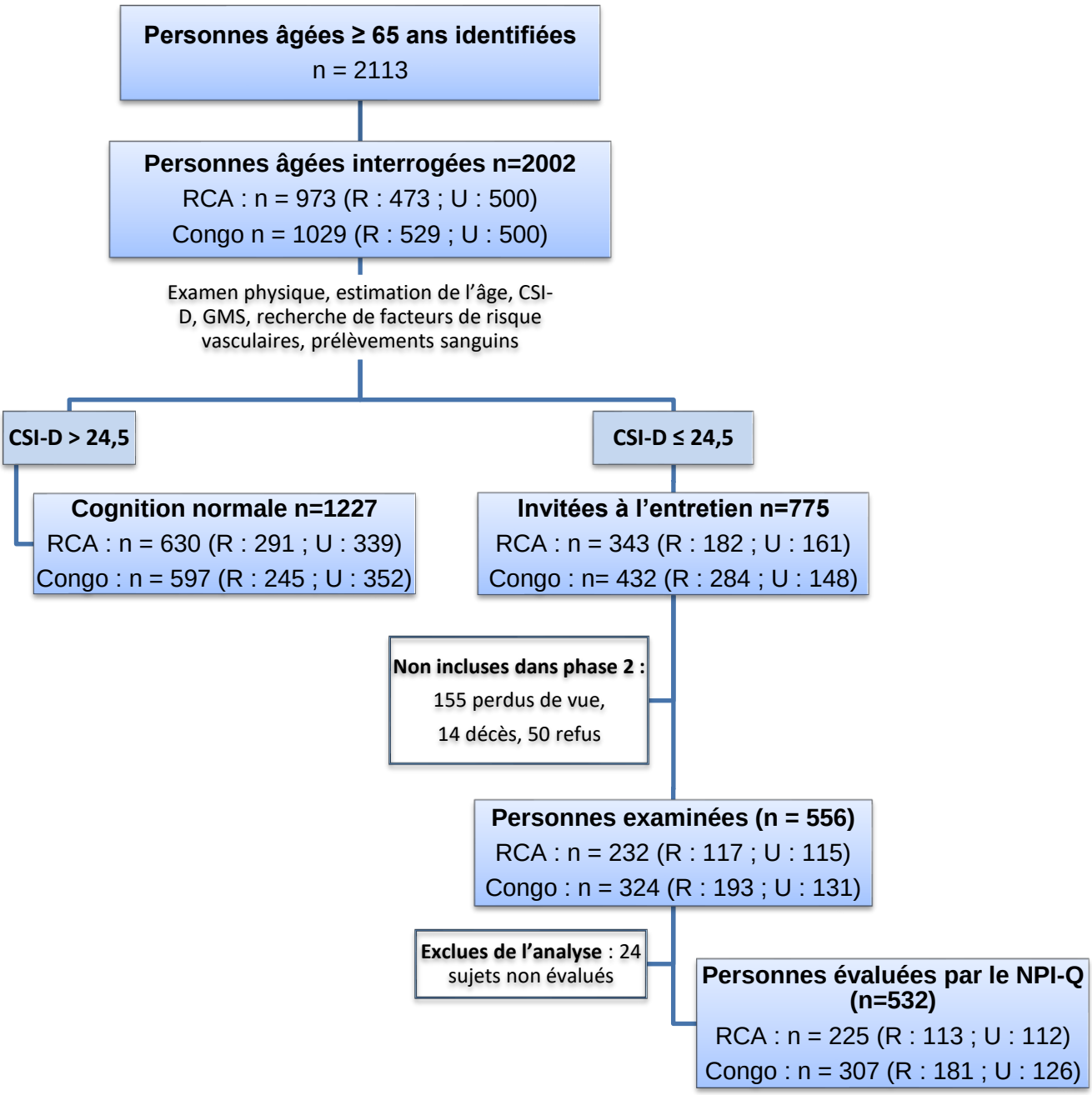
Au total, 532 sujets ont eu une évaluation avec le NPI-Q, 24 sujets n'ayant pas pu en bénéficier. Ainsi, parmi les 775 sujets de la deuxième phase du programme, au total 243 n'avaient pas de données disponibles du NPI-Q et n'ont donc pas été inclus dans cette étude (incluant 155 perdus de vue, 14 décès, 50 refus et les 24 sujets n'ayant eu le NPI-Q lors de l'examen neurologique).

L'échantillon final que nous avons pris en compte est de 532 sujets dont 113 à Nola, 112 à Bangui, 181 à Gamboma et 126 à Brazzaville. Sur les 532 sujets inclus, 383 aidants étaient présents lors de l'évaluation avec 31 conjoints (8,1%), 186 filles ou fils (48,6%), 10 frères et sœurs (2,6%) et 156 (40,7%) autres types de parents (dont 98 beaux-frères et belles-sœurs).

Il existait une prédominance féminine avec une sex-ratio à 0,2 (112 hommes / 420 femmes). L'âge médian des sujets était de 75,0 ans [70,0-81,0]. Plus de la moitié des sujets étaient hypertendus (62,5%) et n'avaient jamais été scolarisés (88,8%). La présence de dénutrition avait été identifiée auprès de 43,9% des sujets et le handicap physique auprès de 44,8% des sujets.

Il y avait 284 (53,9%) sujets indemnes de MCI et de démence, 113 (21,4%) sujets avec un MCI et 130 (24,7%) sujets avec démence (avec 98 personnes avec MA et 15 personnes âgées avec une démence vasculaire). Cinq sujets étaient restés sans statut cognitif après l'évaluation neurologique. Parmi les 130 sujets présentant une démence, 75 sujets (57,6%) présentaient une démence au stade léger, 28 sujets (21,5%) présentaient au stade modéré et 27 sujets (20,7%) présentaient une démence au stade sévère.

Licence CC BY-NC-ND 3.0



Légende : RCA= République Centrafricaine, NPI-Q=Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, R=rural, U=urbain, CSI-D = Community Screening Interview for Dementia, GMS = Geriatric Mental State

Les caractéristiques générales de la population d'étude en fonction du site sont présentées dans le tableau 11. Il n'existait pas de différence significative entre les caractéristiques sociodémographiques des sujets de la deuxième phase du programme EPIDEMCA inclus (ayant bénéficié de la réalisation du NPI-Q) ou non dans notre étude (tableau 12).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 11 : Caractéristiques des participants inclus dans l'étude 1 en fonction du site, EPIDEMCA, 2011-2012

Caractéristiques	Nola (N=113)	Bangui (N=112)	Gamboma (N=181)	Brazzaville (N=126)	p
	n (%) ou médiane [IQR]	n (%) ou médiane [IQR]	n (%) ou médiane [IQR]	n (%) ou médiane [IQR]	
Sexe féminin, n (%)	93 (82,3)	91 (81,2)	136 (75,1)	100 (79,3)	0,43
Age (années), médiane [IQR]	75,0 [69,0-81,0]	74,0 [69,0-79,5]	76,0 [70,0-80,0]	76,0 [70,0-82,0]	0,17
Sujets non scolarisés, n (%)	99 (87,6)	101 (90,6)	173 (95,5)	98 (77,7)	<0,01
Sujets en couple, n (%)	22 (19,4)	23 (20,5)	48 (26,5)	30 (23,8)	0,62
Retraite, n (%)	54 (47,7)	63 (56,2)	117 (64,6)	114 (90,4)	<0,01
Présence de liens amicaux, n (%)	50 (44,6)	30 (27,0)	127 (70,5)	70 (55,5)	<0,01
Antécédent d'accident vasculaire C*, n (%)	5 (4,4)	7 (6,2)	3 (1,6)	13 (10,3)	0,03
Antécédent de traumatisme crânien, n (%)	6 (5,3)	3 (2,6)	14 (7,7)	15 (11,9)	0,07
Dénutrition, n (%)	60 (53,1)	34 (30,3)	89 (49,1)	30 (23,8)	<0,01
Présence d'hypertension artérielle, n (%)	52 (46,0)	69 (61,6)	112 (61,8)	96 (76,1)	<0,01
Présence d'AOMI, n (%)	19 (16,8)	17 (15,2)	25 (13,8)	21 (16,6)	0,15
Présence de diabète, n (%)	7 (6,1)	3 (2,6)	20 (11,0)	13 (10,3)	0,18
Fumeur actuel, n (%)	50 (44,2)	35 (31,2)	25 (13,8)	14 (11,1)	<0,01
Aucune consommation d'alcool, n (%)	80 (70,8)	87 (77,6)	160 (88,4)	105 (83,3)	<0,01

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 11 (suite) : Caractéristiques des participants inclus dans l'étude 1 en fonction du site, EPIDEMCA, 2011-2012

Caractéristiques (suite)	Nola (N=113)	Bangui (N=112)	Gamboma (N=181)	Brazzaville (N=126)	p
	n (%) ou médiane [IQR]	n (%) ou médiane [IQR]	n (%) ou médiane [IQR]	n (%) ou médiane [IQR]	
Présence de personnalité dépendante, n (%)	13 (11,5)	31 (27,6)	36 (19,8)	33 (26,1)	0,07
Difficultés à manger à sa faim, n (%)	69 (61,1)	72 (64,2)	52 (28,7)	30 (23,8)	<0,01
Dépendance à la toilette, n (%)	37 (32,7)	31 (27,6)	36 (19,8)	26 (20,6)	0,13
Dépendance à l'habillage, n (%)	38 (33,6)	32 (28,5)	46 (25,4)	28 (22,2)	0,22
Présence de handicap physique, n (%)	62 (54,8)	56 (50,0)	45 (24,8)	52 (41,2)	<0,01
Audition normale, n (%)	83 (73,4)	81 (72,3)	136 (75,1)	98 (77,7)	0,02
Vision normale, n (%)	40 (35,4)	32 (28,5)	53 (29,2)	32 (25,4)	0,06
Abus de substances psychoactives, n (%)	72 (63,7)	48 (42,8)	16 (8,8)	27 (21,4)	<0,01
Dépression selon GMS, n (%)	58 (51,3)	46 (41,1)	111 (61,3)	52 (41,2)	<0,01
Anxiété selon GMS, n (%)	59 (52,2)	52 (46,4)	11 (6,1)	26 (20,6)	< 0,01
Statut cognitif, n (%)					
Sans MCI ni démence	49 (43,4)	46 (41,5)	120 (67,0)	69 (55,7)	
MCI	27 (23,9)	34 (30,6)	30 (16,8)	22 (17,7)	<0,01
Démences	37 (32,7)	31 (27,9)	29 (16,2)	33 (26,6)	
Données manquantes	0	1	2	2	

Légende : Accident vasculaire C = Accident vasculaire cérébral, AOMI= Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, GMS=Geriatric Mental State, IMC=Indice de Masse Corporelle, n=fréquence, IQR= intervalle interquartile, MCI=Mild Cognitive Impairment*

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 12 : Caractéristiques sociodémographiques des participants de la deuxième phase EPIDEMCA ayant bénéficié ou non de la réalisation du NPI-Q, EPIDEMCA, 2011-2012

	Absence d'évaluation par NPI-Q (N = 243)	**Evaluation par NPI-Q (N = 532)**	**p**
Variables	**n (%) ou médiane [IQR]**	**n (%) ou médiane [IQR]**	
Age (années), médiane [IQR]	74 [69-79]	75 [70-81]	0,10
Sexe féminin, n (%)	196 (80,7)	420 (78,9)	0,58
Sujets non scolarisés, n (%)	213 (87,7)	471 (88,5)	0,80
Retraite, n (%)	155 (63,8)	348 (65,4)	0,30
Sujets en couple, n (%)	46 (18,9)	123 (23,1)	0,61

Légende : n=fréquence, IQR= intervalle interquartile

IV.1.4. Principaux résultats de l'étude 1

- **<u>Etude 1 Partie 1</u> : Prévalence et facteurs associés aux troubles du comportement**
  - ***<u>Prévalence des troubles du comportement</u>***

Les principaux résultats portant sur la prévalence des troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale étaient les suivants :

- La prévalence globale des troubles du comportement chez les sujets âgés était de 63,7% ($IC_{95\%}$: 59,5-67,8) avec 16,6% de sujets ayant 1 ou 2 troubles du comportement et 47,1% de sujets ayant au moins 3 troubles du comportement.
- La prévalence des troubles du comportement était de 48,7% ($IC_{95\%}$: 42,9-54,6) chez les sujets indemnes de MCI ou démence, 73,4% ($IC_{95\%}$: 65,1-81,7) chez les personnes avec MCI et 89,9% ($IC_{95\%}$: 84,6-95,1) dans les démences.
- Selon le site, la prévalence des troubles du comportement est plus importante en zone urbaine qu'en zone rurale dans chaque pays. La prévalence des troubles du comportement était de 84,8% ($IC_{95\%}$: 76,8-90,9) à Nola et de 91,9% ($IC_{95\%}$: 85,2-96,2) à Bangui en RCA. Au Congo, des prévalences de 34,2% ($IC_{95\%}$: 27,3-41,6) à Gamboma et de 62,4% ($IC_{95\%}$: 53,2-70,9) à Brazzaville avaient été retrouvées.
- Les troubles du comportement les plus fréquents étaient la dépression (45,3%, IC95% : 40,9-49,6), l'anxiété (28,1%, $IC_{95\%}$: 24,3-32,2) et l'irritabilité (23,7%, $IC_{95\%}$: 20,1-27,6) comme le montre le tableau 13 qui présente également la prévalence de chaque symptôme en fonction

Licence CC BY-NC-ND 3.0

du site. Le tableau 14 montre la prévalence de chaque trouble du comportement en fonction du statut cognitif.

- Les personnes âgées présentant une démence aux stades léger et modéré avaient respectivement des prévalences de 89,3% ($IC_{95\%}$: 80,0-95,2) et de 89,2% ($IC_{95\%}$: 71,7-97,7) de troubles du comportement. La prévalence des troubles du comportement au stade sévère de la démence était de 92,3% ($IC_{95\%}$: 74,8-99,0). Le tableau 15 présente la prévalence de chaque trouble du comportement en fonction du degré de sévérité des démences.
- Le nombre de troubles du comportement augmentait significativement avec l'altération du statut cognitif, comme le montre la figure 20, et en fonction du degré de sévérité de la démence (illustrée par la figure 21).
- La prévalence des troubles du comportement était de 91,7% ($IC_{95\%}$: 84,3-96,3) dans la MA et de 73,3% ($IC_{95\%}$: 44,8-92,2) dans la démence vasculaire. Les troubles du comportement les plus fréquents (dépression, anxiété, irritabilité) étaient identiques dans le MA et la démence vasculaire (tableau 16). La figure 22 montre la répartition du nombre de troubles du comportement dans la MA et la démence vasculaire.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 13 : Prévalence globale et selon le site des différents troubles du comportement évalués par le NPI-Q, EPIDEMCA, 2011-2012

Troubles du comportement	Prévalence globale (N=532)		Nola (N=113)		Bangui (N=112)		Gamboma (N=181)		Brazzaville (N=126)		p
	n (%)	$IC_{95\%}$	n (%)	$IC_{95\%}$	n (%)	$IC_{95\%}$	n (%)	$IC_{95\%}$	n (%)	$IC_{95\%}$	
Idées délirantes	71 (13,4)	10,6-16,6	26 (23,2)	15,7-32,1	30 (26,7)	18,8-35,9	6 (3,3)	1,2-7,1	9 (7,2)	2,3-13,3	<0,01
Hallucinations	63 (11,9)	9,3-15,0	17 (15,1)	9,0-23,1	26 (23,2)	15,7-32,1	7 (3,9)	1,5-7,8	13 (10,4)	5,7-17,2	<0,01
Agitation	55 (10,9)	8,0-13,4	10 (9,1)	4,4-16,2	17 (15,3)	9,1-23,3	18 (10,0)	6,0-15,4	10 (10,0)	3,9-14,3	0,32
Dépression	237 (45,3)	40,9-49,6	88 (77,8)	69,0-85,1	81 (75,7)	66,4-83,4	27 (15,0)	10,1-21,1	41 (33,0)	24,8-42,0	<0,01
Anxiété	148 (28,1)	24,3-32,2	59 (52,2)	42,6-61,6	52 (47,2)	37,6-57,0	11 (6,1)	3,1-10,7	26 (21,1)	14,2-29,4	<0,01
E. de l'humeur	21 (3,9)	2,4-6,0	4 (3,6)	0,9-8,9	7 (6,3)	2,5-12,5	3 (1,6)	0,3-4,8	7 (5,6)	2,2-11,1	0,36
Apathie	71 (13,4)	10,6-16,6	17 (15,0)	9,0-22,9	22 (19,8)	12,8-28,4	14 (7,7)	4,3-12,7	18 (14,4)	8,7-21,8	0,11
Désinhibition	36 (6,8)	4,8-9,3	4 (3,5)	0,9-8,8	12 (11,0)	5,8-18,4	10 (5,6)	2,7-10,0	10 (7,9)	3,8-14,1	0,08
Comportement M.A.	25 (4,7)	3,0-6,9	0 (0,0)	-	6 (5,4)	2,0-11,3	13 (7,3)	3,9-12,1	6 (4,8)	1,7-10,1	0,10
Irritabilité	125 (23,7)	20,1-27,6	25 (22,7)	15,2-31,6	28 (25,2)	17,4-34,3	34 (18,9)	13,5-25,5	38 (30,1)	22,3-38,9	0,16
Tr. du sommeil	82 (15,4)	12,4-18,8	12 (10,6)	5,6-17,8	28 (25,2)	14,4-34,3	11 (6,0)	3,0-10,6	31 (24,8)	17,5-33,3	<0,01
Tr. de l'appétit	59 (11,4)	8,5-14,1	17 (15,1)	9,0-23,1	10 (9,0)	4,4-15,9	14 (7,7)	4,2-12,6	18 (14,2)	8,6-21,6	0,20

Légende : Comportement M.A.=comportement moteur aberrant, E. de l'humeur =Exaltation de l'humeur, IC=intervalle de confiance, n=fréquence, Tr.=troubles

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 14 : Prévalence de chaque trouble du comportement en fonction du statut cognitif, EPIDEMCA, 2011-2012

	Statut cognitif n=527 (données manquantes=5)						
	Sans MCI ni démence (N=284)		MCI (N=113)		Démences (N=130)		p
Troubles du comportement	**n (%)**	**$IC_{95\%}$**	**n (%)**	**$IC_{95\%}$**	**n (%)**	**$IC_{95\%}$**	
Idées délirantes	17 (5,9)	3,5-9,4	14 (12,3)	6,9-19,9	40 (30,7)	23,5-40,3	<0,01
Hallucinations	18 (6,3)	3,8-9,9	11 (9,7)	4,9-16,7	34 (26,1)	19,3-35,3	<0,01
Agitation	13 (4,5)	2,5-7,8	14 (12,3)	6,9-19,9	28 (21,5)	15,3-30,9	<0,01
Dépression	95 (33,4)	27,9-39,2	62 (54,8)	47,0-66,3	79 (60,7)	54,1-71,6	<0,01
Anxiété	57 (20,0)	15,5-25,2	37 (32,7)	24,6-42,9	54 (41,5)	34,3-52,3	<0,01
Exaltation de l'humeur	4 (1,4)	0,3-3,5	5 (4,4)	1,4-10,1	12 (9,2)	4,9-15,9	<0,01
Apathie	11 (3,8)	1,9-6,8	15 (13,2)	7,6-20,9	44 (33,8)	26,4-43,5	<0,01
Désinhibition	3 (1,0)	0,2-3,0	2 (1,2)	0,2-6,2	31 (23,8)	17,3-33,0	<0,01
Comportement moteur aberrant	0 (0,0)	-	2 (1,2)	0,2-6,2	23 (17,6)	11,8-25,9	<0,01
Irritabilité	45 (15,8)	11,8-20,6	31 (27,4)	19,8-37,2)	49 (37,6)	30,0-47,6	<0,01
Troubles du sommeil	31 (10,9)	0,7-15,1	20 (17,7)	11,2-26,2	31 (23,8)	16,9-32,3	0,01
Troubles de l'appétit	32 (11,2)	7,8-15,5	10 (8,8)	4,3-15,6	16 (12,3)	7,2-19,3	0,90

Légende : IC=intervalle de confiance, MCI=Mild Cognitive Impairment, n=fréquence

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 15 : Prévalence de chaque trouble du comportement en fonction du degré de sévérité des démences, EPIDEMCA, 2011-2012

Troubles du comportement	Stade léger (N=75)		Stade modéré (N=28)		Stade sévère (N=27)		p
	n (%)	$IC_{95\%}$	n (%)	$IC_{95\%}$	n (%)	$IC_{95\%}$	
Idées délirantes	18 (24,0)	15,09-35,6	13 (46,4)	27,5-66,1	9 (33,3)	17,9-57,4	0,06
Hallucinations	15 (20,4)	11,8-31,2	11 (39,2)	21,5-59,2	8 (29,6)	14,9-53,5	0,08
Agitation	13 (17,3)	9,8-28,5	6 (21,4)	8,9-43,6	9 (33,3)	16,5-53,9	0,2
Dépression	47 (62,6)	51,5-74,4	16 (57,1)	40,5-79,7	16 (59,2)	42,5-82,0	0,50
Anxiété	28 (37,3)	27,2-50,4	12 (42,8)	25,4-64,6	14 (51,8)	34,9-75,5	0,40
Exaltation de l'humeur	6 (8,0)	3,0-16,8	0 (0,0)	---	6 (22,2)	8,9-43,6	0,02
Apathie	21 (28,0)	18,5-40,0	10 (35,7)	19,4-57,6	13 (48,1)	29,9-70,0	0,30
Désinhibition	11 (14,6)	7,7-25,3	4 (14,2)	4,1-33,7	16 (59,2)	40,5-79,7	<0,01
Comportement moteur aberrant	7 (9,3)	3,8-18,5	6 (21,4)	8,6-42,2	10 (37,0)	20,2-59,4	<0,01
Irritabilité	26 (34,6)	24,7-47,6	8 (28,5)	13,7-50,1	15 (55,5)	35,3-74,5	0,20
Troubles du sommeil	18 (24,0)	14,8-35,1	7 (25,0)	11,1-46,2	6 (25,0)	8,6-42,2	0,40
Troubles de l'appétit	8 (10,6)	4,7-19,9	4 (14,2)	4,1-33,7	4 (14,8)	4,1-33,7	0,40

Légende : IC=intervalle de confiance, n=fréquence

Licence CC BY-NC-ND 3.0

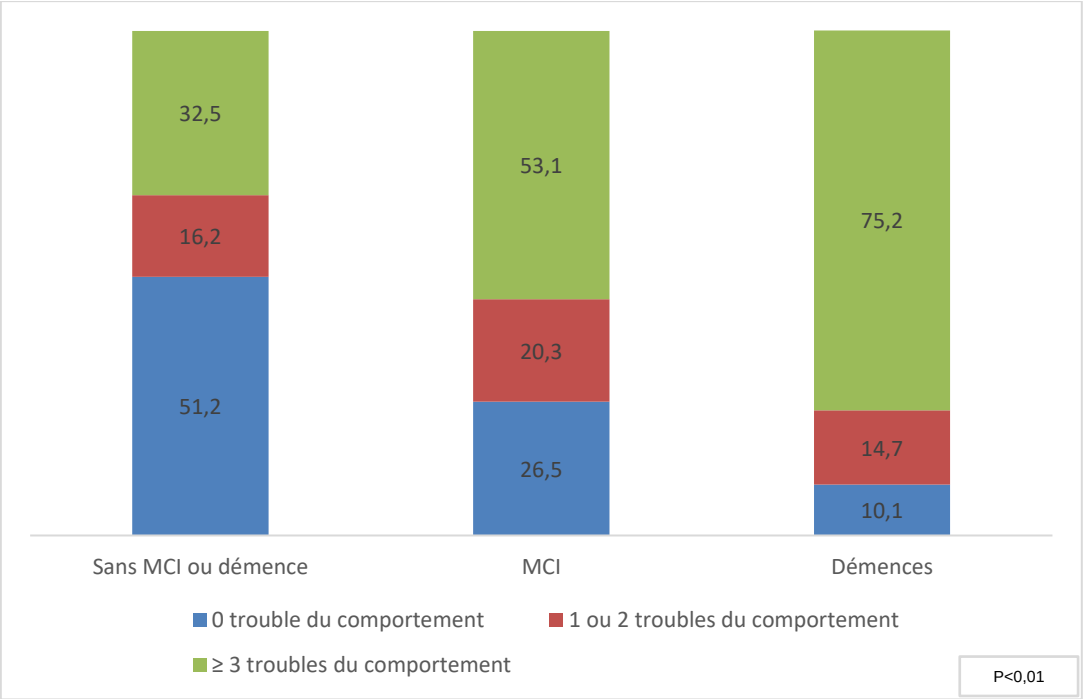


Figure 19. Répartition (en pourcentage) du nombre de troubles du comportement selon le statut cognitif, EPIDEMCA, 2011-2012

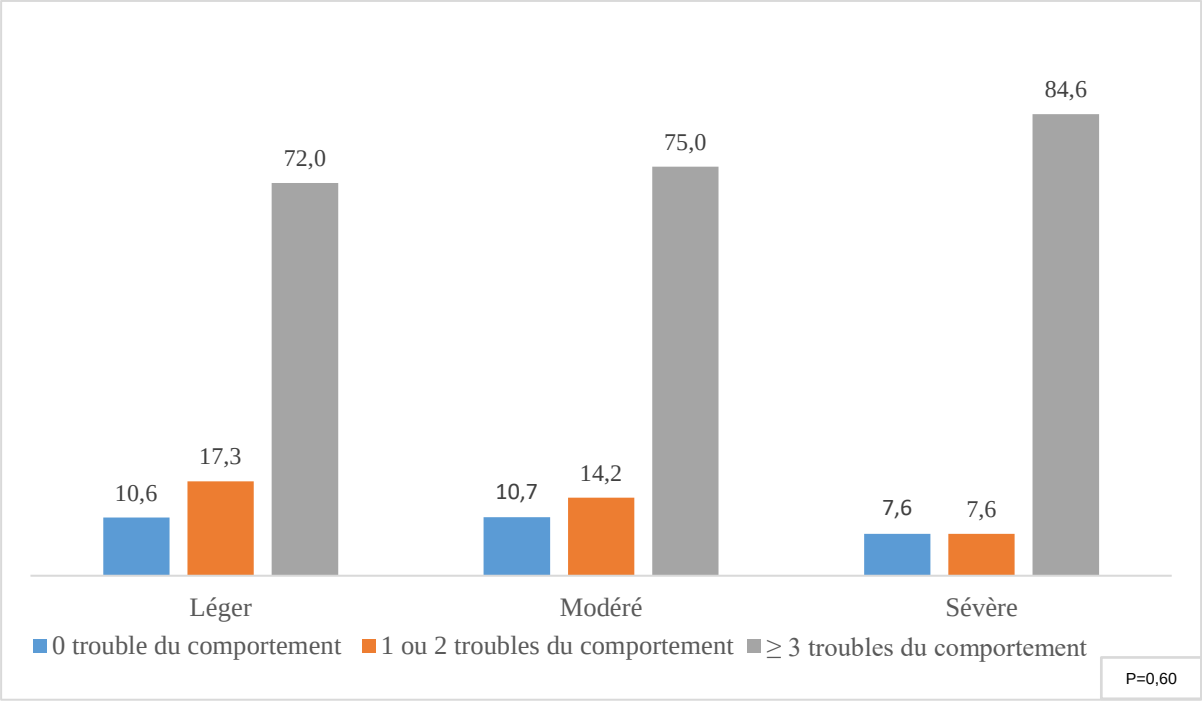


Figure 20. Répartition (en pourcentage) du nombre de troubles du comportement en fonction du degré de sévérité de la démence, EPIDEMCA, 2011-2012

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 16 : Prévalence de chaque trouble du comportement dans la MA et la démence vasculaire, EPIDEMCA, 2011-2012

Troubles du comportement	Maladie d'Alzheimer (N=98)		Démence vasculaire (N=15)	
	n (%)	$IC_{95\%}$	n (%)	$IC_{95\%}$
Idées délirantes	31 (31,6)	23,1-42,6	2 (13,3)	1,7-42,8
Hallucinations	27 (27,5)	19,4-38,2	2 (13,3)	1,7-42,8
Agitation	21 (21,4)	14,3-32,0	3 (20,0)	4,3-48,0
Dépression	61 (62,2)	54,3-74,4	9 (60,0)	35,1-87,2
Anxiété	41 (41,8)	33,4-54,2	7 (46,6)	23,0-76,9
Exaltation de l'humeur	9 (9,1)	4,4-17,2	1 (6,6)	0,1-31,9
Apathie	33 (33,6)	25,2-45,1	4 (26,6)	7,7-55,1
Désinhibition	19 (19,3)	12,4-29,4	4 (26,6)	8,3-58,1
Comportement moteur aberrant	17 (17,3)	10,7-27,0	3 (20,0)	4,3-48,0
Irritabilité	36 (36,7)	28,1-48,4	5 (33,3)	11,08-61,6
Troubles du sommeil	20 (20,4)	13,0-30,0	4 (26,6)	7,7-55,1
Troubles de l'appétit	13 (13,4)	7,3-21,8	1 (6,67)	0,1-31,9

Légende : IC=intervalle de confiance, n=fréquence

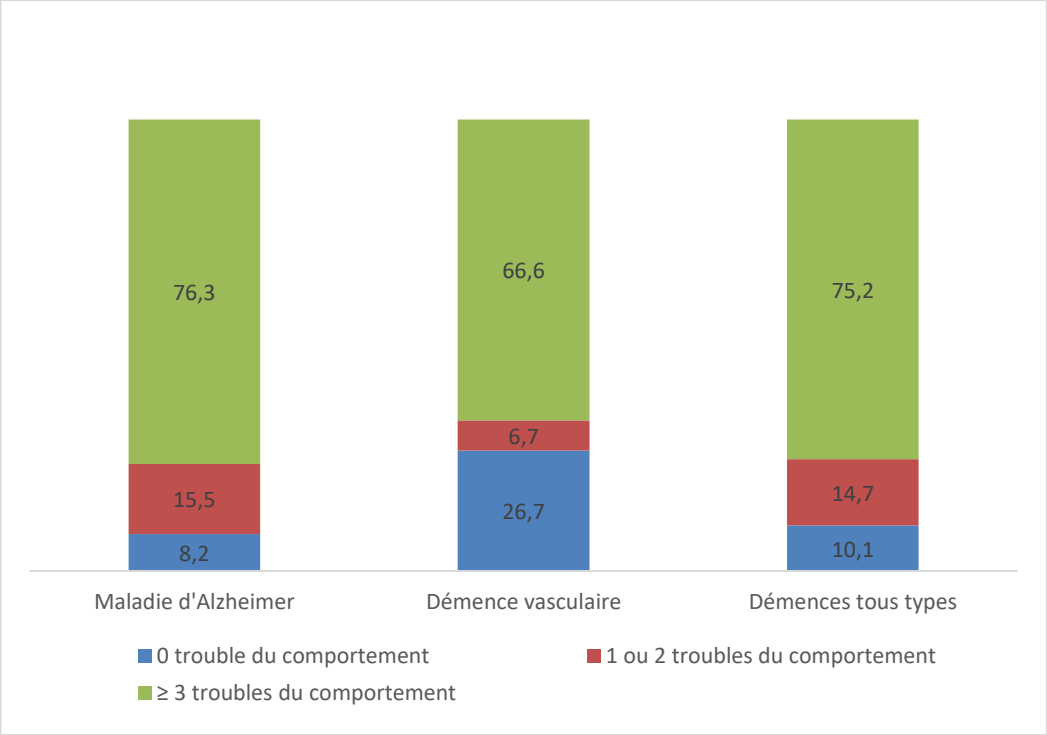


Figure 21. Répartition (en pourcentage) du nombre de troubles du comportement dans la MA, la démence vasculaire et tous types de démences, EPIDEMCA, 2011-2012

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- ***Facteurs associés aux troubles du comportement***

Après l'analyse univariée, l'analyse multivariée avait permis d'identifier deux facteurs potentiellement protecteurs et cinq variables associées à la présence des troubles du comportement (tableau 17).

Tableau 17 : Variables associées aux troubles du comportement, EPIDEMCA, 2011-2012

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
Variables	**OR**	**$IC_{95\%}$**	**p-value**	**ORa***	**$IC_{95\%}$**	**p**
Site	0,53	0,44-0,64	<0,01	0,62	0,48-0,79	<0,01
Bangui/Nola	2,04	0,87-4,81	0,10	2,13	0,83-5,45	0,10
Gamboma/Nola	0,09	0,05-0,16	<0,01	0,10	0,05-0,22	<0,01
Brazzaville/Nola	0,29	0,15-0,55	<0,01	0,46	0,21-0,98	0,04
Liens amicaux	0,34	0,23-0,50	<0,01	0,47	0,29-0,77	<0,01
Audition normale	0,43	0,27-0,68	<0,01	0,48	0,26-0,87	0,01
Sexe Féminin/Masculin	1,97	1,29-3,02	<0,01	2,37	1,83-3,64	<0,01
Handicap physique	2,54	1,69-1,80	<0,01	1,96	1,19-3,21	<0,01
Personnalité dépendante	1,82	1,15-2,90	0,01	1,86	1,03-3,37	0,03
Statut cognitif	3,02	2,28-3,99	< 0,01	2,58	1,83-3,64	<0,01
MCI/ Normal	2,90	1,80-4,68	<0,01	1,84	0,96-3,50	0,06
Démences/Normal	9,37	5,04-17,40	<0,01	7,79	3,46-17,57	<0,01
Statut marital	1,57	1,14-2,16	<0,01			
Difficulté à manger à sa faim	2,82	1,92-4,14	<0,01			
Nombre d'évènements stressants de la vie entière	1,13	1,06-1,21	<0,01			
Vision normale	0,65	0,47-0,88	<0,01			
Score d'indice du bonheur	0,81	0,75-0,87	<0,01			
Consommation de tabac	1,26	1,01-1,56	0,03			
Substances psychoactives	2,53	1,64-3,89	<0,01			
Diabète	0,41	0,21-0,77	**<0,01**			

*Légende : MCI=Mild Cognitive Impairment, *ORa = OR ajusté sur l'âge et le niveau d'éducation*

Licence CC BY-NC-ND 3.0

<u>Article 1:</u> "Neuropsychiatric symptoms among older adults living in two countries in Central Africa (EPIDEMCA study)"

Inès Yoro Zohoun[1,2,3], Philippe Nubukpo[1,2,4], Dismand Houinato[1,2,3], Pascal Mbelesso[1,2,5], Bébène Ndamba-Bandzouzi[6], Jean-Pierre Clément[1,2,7], Jean-Francois Dartigues[8], Pierre-Marie Preux[1,2,9], Maëlenn Guerchet[1,2,10] for the EPIDEMCA Group

Int J Geriatr Psychiatry. 2019 Jan;34(1):169-178. doi: 10.1002/gps.5006. Epub 2018 Nov 9.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Neuropsychiatric symptoms among older adults living in two countries in Central Africa (EPIDEMCA study).

"**Neuropsychiatric symptoms in Central Africa (EPIDEMCA study)"**

Inès Yoro Zohoun[1,2,3], Philippe Nubukpo[1,2,4], Dismand Houinato[1,2,3], Pascal Mbelesso[1,2,5], Bébène Ndamba-Bandzouzi[6], Jean-Pierre Clément[1,2,7], Jean-Francois Dartigues[8], Pierre-Marie Preux[1,2,9], Maëlenn Guerchet[1,2,10] for the EPIDEMCA Group

[1]*INSERM UMR1094, Tropical Neuroepidemiology, University of Limoges, Limoges, France*
[2]*Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, School of Medicine, University of Limoges, CNRS FR 3503 GEIST, Limoges, France*
[3]*Laboratory of Chronic Diseases Epidemiology (LEMACEN), Faculty of Health Sciences, School of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, Cotonou, Benin*
[4]*CHU Esquirol, Limoges, France*
[5]*Department of Neurology, Amitié Hospital, Bangui, Central African Republic*
[6]*Department of Neurology, Brazzaville University Hospital, Brazzaville, Republic of Congo*
[7]*Hospital and University Federation of Adult and Geriatric Psychiatry, Limoges, France*
[8]*Inserm Research Centre U1219 « Bordeaux Population Health », Bordeaux, France*
[9]*Department of Medical Information and Evaluation, Clinical Research and Biostatistic Unit, Limoges University Hospital, Limoges, France*
[10]*King's College London, Centre for Global Mental Health, Health Service and Population Research Department, De Crespigny Park, London, SE5 8AF, United Kingdom*

Corresponding author: Dr Maëlenn Guerchet, maelenn.guerchet@unilim.fr, INSERM UMR1094, Tropical Neuroepidemiology, University of Limoges, 2 rue du Dr Marcland - 87025 Limoges-Cedex

Accepted Article

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the Version of Record.
Please cite this article as doi: 10.1002/gps.5006

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Acknowledgements

1. French National Agency (ANR) for funding this study through the ANR-09-MNPS-009-01 grant
2. Universities of Bangui (CAR) and Marien Ngouabi in Brazzaville (ROC)
3. Institut Pasteur in Bangui and Laboratoire National de Santé Publique in Brazzaville
4. Health ministries of the Central African Republic and the Republic of Congo, for their moral support
5. University of Limoges, Doctoral School of Limoges University
6. Limousin Regional Council

All the participants to this survey, the investigators, and staffs of Bangui and Brazzaville hospitals for their assistance.

Description of author's roles:

All authors worked collectively to design the EPIDEMCA protocol.

I. Yoro Zohoun conducted data analysis and wrote the first draft.

M. Guerchet, P. Nubukpo, P-M Preux were involved in data analysis and interpretation. J-P Clément, D. Houinato have participated in critical revision of the manuscript for important intellectual content

B. Ndamba-Bandzouzi, P. Mbelesso and M. Guerchet supervised data collection. J-F. Dartigues, B. Ndamba-Bandzouzi, and P. Mbelesso were responsible for diagnosing cognitive disorders.

All authors reviewed the manuscript, provided further contributions and suggestions, and approved the final manuscript.

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Abstract: 250 words

Objectives: Our study aimed at estimating the prevalence of neuropsychiatric symptoms and investigating associated factors among older adults living in two countries in Central Africa (Central African Republic (CAR) and Republic of Congo (ROC)).

Methods: The EPIDEMCA multicentre population-based study was carried out in rural and urban areas of CAR and ROC between 2011 and 2012 among people aged 65 and over. After cognitive screening using the Community Screening Interview for Dementia, participants with low performances underwent neurological examination including the brief version of the NeuroPsychiatric Inventory (NPI-Q). Multivariate logistic regression analyses were performed to identify factors independently associated with neuropsychiatric symptoms in this population.

Results: NPI-Q data were available for 532 participants. Overall, 333 elderly people (63.7%) reported at least one neuropsychiatric symptom. The prevalence of neuropsychiatric symptoms was 89.9% (95% CI: 84.6-95.1) in participants with dementia, 73.4% (95% CI: 65.1-81.7) in participants with Mild Cognitive Impairment (MCI), and 48.7% (95% CI: 42.9-54.6) in participants with *no MCI nor dementia after neurological examination"* ($p<0.0001$). The most common symptoms were depression, anxiety and irritability. Participants living in Brazzaville, with normal hearing and with friends in the community were less likely to present neuropsychiatric symptoms. Physical disability, difficulties in eating, female sex and dementia were significantly associated with neuropsychiatric symptoms.

Conclusion: Neuropsychiatric symptoms are common among older people with neurocognitive disorders in CAR and ROC. Our results confirm those from previous studies in Nigeria and Tanzania. Nevertheless, knowledge of these symptoms remains limited in sub-Saharan Africa, hampering their appropriate management.

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Keywords: Neuropsychiatric symptoms, neuropsychiatric inventory, older adults, neurocognitive disorders, dementia, sub-Saharan Africa, Republic of Congo, Central African Republic.

Key points:

- Prevalence of neuropsychiatric symptoms among older people with neurocognitive disorders is high in CAR and ROC.
- Both presence of neuropsychiatric symptoms and their number increased with the severity of the cognitive impairment.
- The most frequent symptoms reported were depression, anxiety, irritability, sleep and night time behaviour disorders, delusions and apathy.
- Difficulties in eating, physical disability, female sex and dementia were significantly associated with neuropsychiatric symptoms.

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Main text (introduction, materials and methods, results, discussion)

Introduction

Neuropsychiatric symptoms, also called behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD), are often associated with neurocognitive disorders. Prevalence of BPSD between 50.0 and 100.0% were reported worldwide among people with dementia, with the most common symptoms being apathy, agitation and depression [1–3]. Only a few studies focussing on BSPD were conducted in low- and middle-income countries (LMIC). In a multicentre study performed across 17 LMIC, at least one BPSD was reported in 70.9% of the 555 participants with dementia [4]. In sub-Saharan Africa (SSA), neuropsychiatric symptoms were investigated in community-based studies. These symptoms were present in 61.9% of older participants with normal cognition, 90.6% of Mild Cognitive Impairment (MCI) participants and 79.4% of participants with dementia in Nigeria [5] . In Tanzania, the prevalence of neuropsychiatric symptoms was estimated at 64.0% in controls and 88.4% in people with dementia[6].

According to the World Health Organization, neuropsychiatric disorders are responsible for 6.6% of Disability Adjusted Life Years (DALYs) among people aged 60 and over [7]. BPSD increase the burden in people with dementia and their caregivers [8]. They are leading to poorer quality of life, mood disorders and psychological distress among caregivers [9]. In SSA, people with dementia are mainly cared for by family members and live in the community [10], while healthcare systems are not yet equipped to cope with increasing health issues of ageing populations [11], adding to the burden experienced.

To date, there are no studies on neuropsychiatric symptoms among older adults in Central Africa. The present study aimed at estimating the prevalence of neuropsychiatric symptoms and investigating associated factors in older people living in two Central Africa countries, the Central African Republic (CAR) and the Republic of Congo (ROC). This study is part of the Epidemiology of Dementia in Central Africa (EPIDEMCA) programme, which main objectives were to estimate the prevalence of dementia and cognitive disorders and to evaluate associated factors among older people from rural and urban areas of Central Africa.

Materials and Methods

- **Design and Participants**

The EPIDEMCA multicentre population-based survey included 2002 adults aged 65 years and over, living in the capitals of CAR (Bangui) and ROC (Brazzaville), and rural areas (Nola in CAR and Gamboma in ROC) between November 2011 and December 2012.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

The detailed methodology has been described elsewhere [12]. Sample size was estimated at 500 in each study site, based on an expected dementia prevalence of 5% with a precision of 2% (EpiInfo 6.04, Epiconcept). A random sampling proportional to the size of each main subdivision of the city, and a door-to-door approach were used respectively in urban sites and rural areas to select participants.

A two-phase design was performed. In the first phase, all subjects had a physical examination while socio-demographic and vascular risk factors were assessed with a structured questionnaire. Cognitive screening was based on the Community Screening Interview for Dementia (CSI-D) [13] and mental state was evaluated through the Geriatric Mental State (GMS) [14]. Assessments were performed in local languages (Sango in CAR, Lari, Kituba and Lingala in ROC) after a translation and back translation process, followed by a consensus with clinicians and study investigators to ensure conceptual equivalence.

Participants with a low cognitive performance at the CSI-D (≤24.5) were suspected of cognitive impairment/dementia. In the second phase, those participants were invited to a clinical examination by a neurologist. Further psychometric tests for the diagnosis of dementia were performed including the Free and Cued Selective Reminding Test [15], Zazzo's cancellation task [16] and Isaac's Set Test of verbal fluency [17]. A functional assessment was also conducted. It included the activities of daily living scale and the instrumental activities of daily living scale that were adapted to the African context, in order to evaluate dependence through the Central Africa - Daily Functioning Interference scale (CA-DFI) [18]. Neuropsychiatric symptoms were then assessed through the brief version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q) [19] in the second stage.

The research was ethically approved by the Ministry of Public Health in CAR, the CERSSA (Comité d'Ethique de la Recherche en Sciences de Santé) in ROC and the Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et d'Outre-Mer 4 (CPP-SOOM4) in France. All participants and/or their families gave informed consent prior inclusion in the study.

- **Assessment of Neuropsychiatric symptoms**

The Neuropsychiatric Inventory (NPI) is one of the most commonly used instruments to assess BPSD [20] and has previously been used and validated in African populations [6,10], underlining its transcultural value. The NPI-Q (validated French version translated into local languages) was performed by trained clinicians with experience of neurological and psychiatric assessments, ensuring an accurate description of the symptoms.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Based on interviews with the informant, the NPI-Q measures the frequency, severity, and stress of neuropsychiatric symptoms over the last 30 days. It was originally developed for the assessment of 10 neuropsychiatric symptoms in community-dwelling dementia patients [21]. Two other neuropsychiatric symptoms have subsequently been added and a distress score was developed to assess the emotional or psychological impact of individual symptoms [22,23]. The NPI-Q was developed and cross validated with the standard NPI to provide a brief assessment of neuropsychiatric symptomatology in routine clinical practice settings. It assesses 12 neuropsychiatric symptoms in older people such as delusions, hallucinations, agitation, depression, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability, aberrant motor behaviour, sleep and night-time behaviour disorders and appetite and eating disorders. The NPI-Q only evaluates severity and distress ratings for each symptom, hence total severity and distress scores reflect the sum of individual domain scores.

- **Cognitive status**

After the neurological examination and additional psychometric tests, diagnosis of MCI and dementia were respectively made according to Petersen's [24] and DSM-IV-TR criteria [25]. Diagnoses of dementia subtypes were based on medical history and clinical features. Clinical criteria proposed by the NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) were used to diagnose Alzheimer's disease (AD) [26]. Experienced neurologists reviewed all medical records and performances to tests, and consensus on the diagnosis was obtained. Severity of dementia was evaluated by the Clinical Dementia Rating (CDR) Scale [27].

- **Other assessments**

All covariates were collected during the first phase. Sociodemographic data included age, sex, marital status, education, site (Nola, Bangui, Gamboma, Brazzaville), and self-reported friendships in the community. Age was ascertained either from official documents, an informant report or estimated using the historical events [28]. In this study, marital status was dichotomised into "married /living as a couple" and "not married" (including single, widowed & divorced participants), as were education ("no formal education" and "some formal education" (i.e. attended primary school)) and friendships in the community (yes or no).

Lifestyle and vascular risk factors such as the frequency of alcohol consumption (any, sometimes, regularly), smoking status (current smokers and non-smoker), and history of stroke (yes/no), hypertension (yes/no) and diabetes (yes/no) were also assessed. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥90 mmHg in a physical assessment and/or self-reported antihypertensive treatment.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Diabetes was defined according to self-reported antidiabetic treatment or glycaemia ≥126 mg/dl if the fasting period > 2 hours or ≥200 mg/dl in non-fasting participants. Body mass index (BMI) was categorised in four categories: undernutrition (BMI<18.5 kg/m^2), normal nutritional status (18.5 ≤ BMI ≤ 24.9 kg/m^2), overweight (25.0 ≤ BMI ≤ 29.9 kg/m^2) and obesity (BMI≥30.0). Dietary factors like difficulties in eating an individual's fill were included. Presence of dependent personality disorder using the Personality Diagnostic Questionnaire-4+ [29] and other factors such as hearing (normal or not), vision (normal or not), physical disability (yes/no) were also collected. Indication on happiness was collected using the Center for Epidemiologic Studies Depression scale [30]. Stressful life events according to Persson & Skoog's questionnaire [31] and psychoactive drug abuse (opioids, hallucinogens, barbiturates, hypnotics and tranquilizers as explored in the GMS) were also investigated.

- **Statistical analysis**

All data were computerized directly on the field using an interface created with Epidata (version 3.1). Data analyses were performed using Stata Software version 12 for Windows (StataCorp LP, College Station, TEXAS).

Frequencies and percentages were calculated for all categorical variables. The Chi² or Fisher's exact tests were used to compare percentages depending on numbers. Median values (with their interquartile range - IQR) or means values (with their standard deviation) were used to describe quantitative variables, depending on the normality of their distribution. Analyses of variance or Kruskall-Wallis tests were also used to compare differences among the groups.

To investigate independent factors associated with neuropsychiatric symptoms, a univariate analysis using logistic regression models was performed with neuropsychiatric symptoms (at least one/none) as the dependent variable. Variables that had a p-value lower than 0.2 in the univariate analysis were included in a multivariate logistic regression model. Backward stepwise elimination procedure was realized, confounders and interactions were examined, leading to a final model with a level of statistical significance of 0.05.

Results

- **Characteristics of the Study Sample**

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Among the 2,002 participants, 775 had a low CSI-D cognitive score (≤24.5) and were invited to the clinical interview of the second phase. Of them, 556 were assessed, due to 111 lost to follow-up, 14 deaths, 35 recurrent absences, 10 moving and 50 refusals. Out of the 556 participants assessed, 532 participants with complete NPI-Q data were included in the current study (figure 1). Characteristics, including age, sex, marital status and education, were similar for participants included in the study (n=532) and the ones excluded from the study (n=243) (supplementary table 1).

Median age in this sample was 75.0 years [IQR: 70.0-81.0]. Overall 130 (24.4%) with dementia, 113 (21.2%) participants were diagnosed with MCI, and 284 (53.4%) had neither MCI nor dementia after neurological examination, while five (1.0%) remained without cognitive diagnosis. Among the 130 people with dementia, 98 had Alzheimer's disease (AD) and 15 had vascular dementia (VaD). Participants were mainly females (79.0%) and most had no formal education (88.8%).

Regarding countries, the proportion of female participants seemed greater, although not significantly, in CAR than ROC (p=0.4). More participants were cognitively impaired in CAR than in ROC (p=0.001). Similarly, the proportion of participants with physical disability was significantly lower in ROC than CAR (p<0.0001). Participants were more hypertensive (p<0.0001) and had more history of stroke in both urban than rural areas (p=0.03). Demographic and clinical characteristics of participants by site are shown in table 1.

Participants with dementia had significantly more physical disability (54.6%) than participants with MCI (45.1%) and participants with no MCI nor dementia (32.0%) (p=0.001). Participants with dementia were also less likely to have friends in the community (p=0.0001) and normal hearing (p=0.003). They were older (p<0.0001) and had less formal education (p=0.3) than participants with no MCI nor dementia. Characteristics of participants according their cognitive status are summarized in supplementary table 2.

- **Neuropsychiatric symptoms**

Overall, at least one neuropsychiatric symptom was reported by 63.7% (95% CI: 59.5-67.8) of older people, 31.5% (95% CI: 27.5-35.4) reported one or two symptoms and 32.2% (95% CI: 28.3-36.2) reported three or more. The most frequent symptoms were depression, anxiety and irritability (table 2).

The prevalence of neuropsychiatric symptoms was greater in urban than rural areas (p<0.0001), and in CAR than ROC (p<0.0001): 84.8% (95% CI: 76.8-90.9) of participants in Nola and 91.9% (95% CI: 85.2-96.2) in Bangui presented at least one symptom while the prevalence of neuropsychiatric symptoms

This article is protected by copyright. All rights reserved.

was 34.2% (95% CI: 27.3-41.6) in Gamboma and 62.4% (95% CI: 53.2-70.9) in Brazzaville. Among the participants with neuropsychiatric symptoms, 46.4% presented one or two symptoms and 38.4% reported three or more in Nola. Those proportions were respectively: 40.1% and 51.8% in Bangui, 16.5% and 17.7% in Gamboma, and 32.0% and 30.4% in Brazzaville.

In CAR, the most frequent symptoms were depression and anxiety. In ROC, it was irritability and depression (supplementary table 3).

- **Influence of cognitive status**

The prevalence of neuropsychiatric symptoms increased with cognitive impairment. In participants with no MCI nor dementia, 48.7% (95% CI: 42.9-54.6) reported at least one symptom. The prevalence of neuropsychiatric symptoms was 73.4% (95% CI: 65.1-81.7) in participants with MCI and 89.9% (95% CI: 84.6-95.1) in people with dementia (p<0.0001). The number of neuropsychiatric symptoms also significantly increased with cognitive impairment (figure 2): participants who had experienced three or more symptoms were 75.1% among people with dementia, 53.1% among participants with MCI and 32.5% among participants with no MCI nor dementia (p<0.0001).

Table 2 shows the prevalence of each symptom according to cognitive status. Regardless of sites, the most common symptoms were depression, anxiety and irritability. Apart from sleep and night time behaviour and appetite and eating disorders, the prevalence of all symptoms was significantly higher in people with dementia than those with MCI and those with no MCI nor dementia (table 2). Likewise, aberrant motor behaviour was present almost exclusively in people with dementia (17.6% vs 1.2% in MCI, p<0.0001).

Prevalence of neuropsychiatric symptoms did not significantly vary with the severity of dementia: 89.3% (95% CI: 80.0-95.2) among the participants with very mild to mild dementia, 89.2% (95% CI: 71.7-97.7) among the participants with moderate dementia and 92.3% (95% CI: 74.8-99.0) among participants with severe dementia (p=0.9). The number of neuropsychiatric symptoms tended to increase non-significantly with the severity of dementia (p=0.6), with 72.0% of participants with very mild to mild dementia who had at least three symptoms compared with 75.0% of participants with moderate dementia and 84.6% of participants with severe dementia.

Participants with AD had significantly more symptoms than VaD participants (p<0.0001). Among the 98 AD cases, 91.7% (95% CI: 84.3-96.3) had at least one neuropsychiatric symptom compared to 73.3% (95% CI: 44.8-92.2) of the subjects with VaD. While among AD participants, 38.1% reported one or two symptoms and 53.6% reported three or more, 20.0% of VaD participants had one or two symptoms and 53.3% had three symptoms or more.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

There were no significant differences in symptom patterns between dementia subtypes compared to the rest of the participants. The most frequent symptoms remained depression, anxiety and irritability (supplementary table 4).

- **Associated factors**

After adjustment on age and education, participants living in Brazzaville (OR=0.12, 95% CI=0.05-0.24), with normal hearing (OR=0.48, 95% CI=0.26-0.86) and with friends in the community (OR=0.46, 95% CI=0.28-0.75) were less likely to present neuropsychiatric symptoms. Difficulties in eating (OR=1.89, 95% CI=1.14-3.12), physical disability (OR=2.00, 95% CI=1.22-3.26), female sex (OR=2.29, 95% CI=1.19-4.42) and dementia (OR=8.13, 95% CI=3.70-17.86) were significantly associated with the presence of neuropsychiatric symptoms (table 3).

Discussion

Our study shows that neuropsychiatric symptoms are common in CAR and ROC among older people with neurocognitive disorders. The prevalence of symptoms was significantly higher in participants with dementia than those with MCI or those with no MCI nor dementia; the number of symptoms also increased with cognitive impairment.

Our results are similar to those reported in community-based studies from other SSA countries. Indeed, in both Nigeria [5] and Tanzania [6] the prevalence of neuropsychiatric symptoms was significantly higher in the MCI group than in the normal group, respectively 90.6% vs 61.9% and 88.4% vs 64.0% . Likewise, in Tanzania, the number of symptoms reported was higher in dementia than in MCI and control participants. Overall, the high prevalence of symptoms in dementia estimated in our study (88.9%) is in the same range as those reported in Nigeria and Tanzania (79.4% in Nigeria, 88.4% in Tanzania).

The most frequent symptoms were depression, anxiety and irritability. The pattern of neuropsychiatric symptoms observed was relatively similar to those reported in other SSA countries [5,6]. In these community-based studies, depression was also the most frequent symptom in MCI and dementia however its prevalence was lower than what we observed. Indeed, in Nigeria, depression was reported by 45.3% of participants with MCI and 44.1% of participants with dementia [5] and in Tanzania depression was present in 32.6% of MCI and 33.3% of dementia participants [6]. Alongside depression, apathy and aberrant motor behaviour were also reported in MCI and dementia, and night time behaviour among people cognitively normal in Nigeria [5]. Anxiety and irritability were the next commonest symptoms after depression in Tanzania [6]. In our study, no difference in symptoms pattern was found between AD and VaD.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

This result may be explained by the small number of VaD included thus limiting statistical power. Differences in symptom patterns between the two subtypes of dementia were found in Tanzania where anxiety, depression and irritability were common among participants with AD whilst agitation, anxiety and sleep and night-time behaviour disorders were the most reported in people with VaD. Despite being smaller, a more balanced distribution between AD and VaD (38 AD and 32 VaD) was observed in that study [6].

Prevalence of neuropsychiatric symptoms was significantly higher in urban than in rural area, and also in CAR than ROC. These findings might reflect cultural differences in understanding and reporting of neuropsychiatric symptoms between CAR and ROC and/or between the rural and urban areas. There might also be differences between sociodemographic and clinical characteristics of the countries contributing to those results. Indeed, difficulties in eating and physical disability were more frequent in CAR than in ROC as was dementia. These factors, identified as associated with the presence of neuropsychiatric symptoms here, may partly explain the higher prevalence of symptoms in CAR. A higher prevalence of symptom observed in urban areas could have several potential origins. People living in urban areas could be more exposed to some risk factors such as stress. Neuropsychiatric symptoms could also be less reported in rural areas because older people were better integrated in the community, as social network (participating in religious activities, having friends in the community and playing board games) was greater in these areas. Having friends is a socializing factor that may be protective of dementia [32] and thus neuropsychiatric symptoms. However, it is also possible that the absence of neuropsychiatric symptoms allow individuals to have friends and a better social network as neuropsychiatric symptoms can be stigmatizing [33]. Unfortunately, the design of our study and the data available do not allow us to draw any definitive conclusion.

Normal hearing was another factor identified as potentially protective against neuropsychiatric symptoms. Although we cannot totally rule out the potential impact of hearing difficulties on the measurement of cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms, recent evidence supports the association between sensory loss and neuropsychiatric symptoms among people with neurocognitive disorders. Vision and hearing loss are two conditions that may participate to the expression of neuropsychiatric symptoms [34]. Sensory loss leads to communication issues and reduced social engagement as well as social isolation [35–37]. While hearing loss has been linked to single neuropsychiatric symptoms (psychosis) [38] and agitation [39], poor vision and self-reported hearing difficulties were associated with a greater number of neuropsychiatric symptoms in a community based study in Australia [34].

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Physical disability was associated with a 2-fold increase in the likelihood of neuropsychiatric symptoms in our sample. Our findings are consistent with previous reports. A greater risk of general anxiety and depression among adults (18-75 years) with disability was reported in the Lagos State Mental Health Survey [40] whilst neuropsychiatric symptoms were associated with increased disability in a community sample of cognitively impaired older Latinos (Sacramento Area Latino Study on Aging) [41]. Neuropsychiatric symptoms may influence everyday function and lead to increased disability but some symptoms, such as depression and anxiety, may also be the result of physical impairment. The cross-sectional design of our study limits our interpretation.

Female participants showed a significantly higher risk of having neuropsychiatric symptoms in our study. The association between sex and neuropsychiatric symptoms was not explored in the study from Tanzania while it was not significant in both Nigeria and the 10/66 Dementia Research Group study in LMICs [4].

Education was not associated with the presence of neuropsychiatric symptoms in our sample. However, considering the high proportion of females in our sample and their low education levels, we cannot rule out that we lacked statistical power to detect a significant effect in our study or a possible cultural factor, with women reporting more symptoms than men. As this association remained significant even after adjustment in this study, it deserves to be further investigated in future studies to understand its mechanisms.

As could be expected, the strongest association identified was the one between dementia and neuropsychiatric symptoms, with a 7-fold increase in risk. There is strong evidence worldwide supporting the link between dementia and neurocognitive disorders in the occurrence of neuropsychiatric symptoms among older people [42]. Unfortunately, differences in study designs prevent us to do direct comparisons of its effect size with studies carried out in SSA or other LMIC.

A major strength of our study lies in the fact that it is one of the very few studies on neuropsychiatric symptoms among older people carried out in SSA and the first in Central Africa. Apart from being population-based, another asset of the present study is the high quality of the cognitive diagnosis relying on a comprehensive assessment including psychometric testing and informant interview, conducted by trained neurologists, ruling out any alternative psychiatric diagnosis, and validated by a consensus of experts. Neuropsychiatric symptoms were also assessed using the NPI-Q which is to date one of the most commonly used instruments [20] to assess behavioural and psychological symptoms of dementia. Although not specifically validated in this context, it has previously been used and validated in other African settings [6,10].

This article is protected by copyright. All rights reserved.

However, we acknowledge some limitations. The sample of participants assessed by the NPI-Q, derived from participants with suspected cognitive impairment (second stage of EPIDEMCA), may have led to an overestimation of the prevalence of neuropsychiatric symptoms in our study. We also acknowledge that the use of translation versions of NPI-Q in local languages, although unavoidable, could be a limitation in our study due to the lack of formal validation. However, questionnaires used in the EPIDEMCA study were translated from French to local languages, then from local languages to French in order to observe translation consistency following the WHO guidelines. These translations were performed by a group of independent linguistic professionals, which then received the input of bilingual clinicians and study investigators in order to reach a consensus on the translations aiming at conceptual equivalence rather than literal translations. Moreover, the NPI-Q was filled by the interviewers (all fluent in the relevant languages) during the examination. We therefore believe we were able to limit the possible issues related to the meaning of the symptoms.

Over 200 participants selected for the second stage were not assessed because of loss of follow-up, death or refusals. However, the absence of significant difference between their characteristics (sex, age, education and marital status) and the ones of the participants included, rules out the possibility of a major selection bias at that stage. We therefore believe that only the generalizability of those results to all older people living in settings of CAR and ROC is limited as those results cannot be generalized to elderly with normal cognition.

In conclusion, the prevalence and number of neuropsychiatric symptoms increased with cognitive impairment in our study. The burden caused by neuropsychiatric symptoms on patients and their caregivers is important. Due to the essential role of informal caregivers in Africa, it is necessary to inform and improve the knowledge of caregivers about these symptoms as well as to include them in the development of interventions aiming at reducing the impact of neuropsychiatric symptoms among older people. Nevertheless, knowledge of these symptoms remains limited in SSA, hampering their appropriate management. Conducting further research to better characterize neuropsychiatric symptoms among sub-Saharan populations appears to be essential.

Conflict of Interest: None

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.

References

1. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015;350:h369. doi:10.1136/bmj.h369

2. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS. Mental and Behavioral Disturbances in Dementia: Findings From the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):708-714. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.708

3. Van der Linde RM, Dening T, Matthews FE, Brayne C. Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(6):562-568. doi:10.1002/gps.4037

4. Ferri CP, Ames D, Prince M, 10/66 Dementia Research Group. Behavioral and psychological symptoms of dementia in developing countries. *Int Psychogeriatr IPA*. 2004;16(4):441-459. doi:10.1017/S1041610204000833

5. Baiyewu O, Unverzagt F, Ogunniyi A, et al. Behavioral Symptoms in Community-dwelling Elderly Nigerians with Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Normal Cognition. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(9):931-939. doi:10.1002/gps.2804

6. Paddick S-M, Kisoli A, Longdon A, et al. The prevalence and burden of behavioural and psychological symptoms of dementia in rural Tanzania. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(8):815-823. doi:10.1002/gps.4218

7. WHO. WHO | Mental health and older adults. WHO. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/en/. Published 2015. Accessed October 17, 2017.

8. Teipel SJ, Thyrian JR, Hertel J, et al. Neuropsychiatric symptoms in people screened positive for dementia in primary care. *Int Psychogeriatr IPA*. 2015;27(1):39-48. doi:10.1017/S1041610214001987

9. Hazzan AA, Ploeg J, Shannon H, Raina P, Oremus M. Caregiver perceptions regarding the measurement of level and quality of care in Alzheimer's disease. *BMC Nurs*. 2015;14. doi:10.1186/s12912-015-0104-8

10. Baiyewu O, Smith-Gamble V, Akinbiyi A, et al. Behavioral and caregiver reaction of dementia as measured by the neuropsychiatric inventory in Nigerian community residents. *Int Psychogeriatr IPA*. 2003;15(4):399-409. doi:10.1017/S1041610203009645

11. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer Report 2016 Improving healthcare for people living with dementia coverage, quality and costs now and in the future. 2016.

12. Guerchet M, Mbelesso P, Ndamba-Bandzouzi B, et al. Epidemiology of dementia in Central Africa (EPIDEMCA): protocol for a multicentre population-based study in rural and urban areas of the Central African Republic and the Republic of Congo. *SpringerPlus*. 2014;3(1):338. doi:10.1186/2193-1801-3-338

13. Hall K, Hendrie H, Brittain H, Norton J. The development of a dementia screening interview in two distinct languages. *International Journal of Methods in psychiatric research*. 1993;3:1-28.

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.

14. Copeland JRM, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGECAT. *Psychol Med*. 1986;16(1):89-99. doi:10.1017/S0033291700057779

15. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988;38(6):900-903. doi:10.1212/WNL.38.6.900

16. Zazzo R. Test des deux barrages. Actualités Pédagogiques et Psychologiques. Neuchâtel, Delachaux & Niestlé. In: Vol 7. ; 1974.

17. Isaacs B, Kennie AT. The Set Test as an Aid to the Detection of Dementia in Old People. *Br J Psychiatry*. 1973;123(575):467-470. doi:10.1192/bjp.123.4.467

18. Edjolo A, Ndamba Bandzouzi B, Mbelesso P, et al. Development and evaluation of the Central Africa Dependency Scale (CA-D) for dementia diagnosis in older with Item Response Theory: the EPIDEMCA study. In: *Alzheimer's & Dementia*. Vol 13. ; 2017:P735-P736. doi:10.1016/j.jalz.2017.06.960

19. Robert P, Michel E, Benoit M, et al. Validation du NPI-R, version réduite de l'Inventaire Neuropsychiatrique français. In: *Revue Neurologique - REV NEUROL*. Vol 161. ; 2005:126-126. doi:10.1016/S0035-3787(05)85398-6

20. Van der Linde RM, Stephan BC, Dening T, Brayne C. Instruments to measure behavioural and psychological symptoms of dementia: changing use over time. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(4):433-435. doi:10.1002/gps.3856

21. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-2314. doi:https://doi.org/10.1212/WNL.44.12.2308

22. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997;48(5 Suppl6):S10-16. . doi:https://doi.org/10.1212/WNL.48.5_Suppl_6.10S

23. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(2):210-215. doi:10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x

24. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x

25. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. http://behavenet.com/diagnostic-and-statistical-manual-mental-disorders-fourth-edition-text-revision. Published 2000. Accessed March 10, 2016.

26. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-944.

27. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-2414.

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.

28. Paraïso MN, Houinato D, Guerchet M, et al. Validation of the use of historical events to estimate the age of subjects aged 65 years and over in Cotonou (Benin). *Neuroepidemiology*. 2010;35(1):12-16. doi:10.1159/000301715

29. Hyler S. *Personality Questionnaire (PDQ-4 +)*. New York State Psychiatric Institute, New York; 1994.

30. Radloff LS. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1(3):385-401. doi:10.1177/014662167700100306

31. Persson G, Skoog I. A prospective population study of psychological risk factors for late onset dementia. 1996;(11):15-22.

32. Saito T, Murata C, Saito M, Takeda T, Kondo K. Influence of social relationship domains and their combinations on incident dementia: a prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(1):7-12. doi:10.1136/jech-2017-209811

33. Batsch N, Mittelman M. World Alzheimer Report 2012 Overcoming the stigma of dementia. 2012.

34. Kiely K, Mortby M, Anstey K. Differential associations between sensory loss and neuropsychiatric symptoms in adults with and without a neurocognitive disorder. - PubMed - NCBI. *Int Psychogeriatrics*. 2017:1-12. doi:10.1017/S1041610217001120

35. Erber NP, Scherer SC. Sensory Loss and Communication Difficulties in the Elderly. *Australas J Ageing*. 1999;18(1):4-9. doi:10.1111/j.1741-6612.1999.tb00079.x

36. Schneider JM, Gopinath B, McMahon CM, Leeder SR, Mitchell P, Wang JJ. Dual Sensory Impairment in Older Age. *J Aging Health*. 2011;23(8):1309-1324. doi:10.1177/0898264311408418

37. Viljanen A, Törmäkangas T, Vestergaard S, Andersen-Ranberg K. Dual sensory loss and social participation in older Europeans. *Eur J Ageing*. 2014;11(2):155-167. doi:10.1007/s10433-013-0291-7

38. Linszen MMJ, Brouwer RM, Heringa SM, Sommer IE. Increased risk of psychosis in patients with hearing impairment: Review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;62:1-20. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.12.012

39. Vance DE, Burgio LD, Roth DL, Stevens AB, Fairchild JK, Yurick A. Predictors of agitation in nursing home residents. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2003;58(2):P129-137. doi:https://doi.org/10.1093/geronb/58.2.P129

40. Adewuya AO, Atilola O, Ola BA, et al. Current prevalence, comorbidity and associated factors for symptoms of depression and generalised anxiety in the Lagos State Mental Health Survey (LSMHS), Nigeria. *Compr Psychiatry*. 2018;81:60-65. doi:10.1016/j.comppsych.2017.11.010

41. Hinton L, Farias ST, Wegelin J. Neuropsychiatric symptoms are associated with disability in cognitively impaired Latino elderly with and without dementia: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(1):102-108. doi:10.1002/gps.1952

42. Steinberg M, Shao H, Zandi P, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(2):170-177. doi:10.1002/gps.1858

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

Table 1. Characteristics of included participants according to their country, EPIDEMCA, 2011-2012

Characteristics	Nola, rural CAR (n=113) n (%)	Bangui, urban CAR (n=112) n (%)	Gamboma, rural ROC (n=181) n (%)	Brazzaville, urban ROC (n=126) n (%)	p-value	Test statistic	df
Age (years), median [IQR]	75.0 [63.0-87.0]	74.0 [63.5-84.5]	76.0 [66.0-86.0]	76.0 [64.0-88.0]	0.17 [A]	1.65	3
Sex, Females	93 (82.3)	91 (81.2)	136 (75.1)	100 (79.3)	0.43 [C2]	2.71	3
No formal education	99 (87.6)	101 (90.6)	173 (95.5)	98 (77.7)	<0.0001 [FE]	33.64	15
Married or in a couple	22 (19.4)	23 (20.5)	48 (26.5)	30 (23.8)	0.62 [C2]	4.35	6
Friendships in the community (yes)	50 (44.6)	30 (27.0)	127 (70.5)	70 (55.5)	<0.0001 [C2]	55.63	3
History of stroke (present)	5 (4.4)	7 (6.3)	3 (1.6)	13 (10.3)	0.03 [C2]	13.35	6
BMI <18.5 kg/m²	60 (53.1)	34 (30.3)	89 (49.1)	30 (23.8)	<0.0001 [FE]	57.37	12
Hypertension (present)	52 (46.0)	69 (61.6)	112 (61.8)	96 (76.1)	<0.0001 [C2]	24.46	6
Diabetes (present)	7 (6.1)	3 (2.6)	20 (11.0)	13 (10.3)	0.18 [C2]	8.83	6
Difficulties in eating	69 (61.1)	72 (64.2)	52 (28.7)	30 (23.8)	<0.0001 [C2]	72.60	6
No alcohol consumption	80 (70.8)	87 (77.6)	160 (88.4)	105 (83.3)	<0.0001 [FE]	28.74	9
Current smoker	50 (44.2)	35 (31.2)	25 (13.8)	14 (11.1)	<0.0001 [C2]	69.91	9
Normal hearing	83 (73.4)	81 (72.3)	136 (75.1)	98 (77.7)	0.02 [FE]	17.07	9
Normal vision	40 (35.4)	32 (28.5)	53 (29.2)	32 (25.4)	0.06 [C2]	16.28	9
Physical disability	62 (54.8)	56 (50.0)	45 (24.8)	52 (41.2)	<0.0001 [C2]	62.06	6
Dependant personality disorder (present)	13 (11.5)	31 (27.6)	36 (19.8)	33 (26.1)	0.07 [C2]	11.59	6
Happiness, median [IQR]	7.0 [1.0-13.0]	8.0 [5.0-11.0]	9.0 [6.0-12.0]	8.0 [6.0-10.0]	0.0001 [KW]	35.12	3
Psychoactive drug abuse (present)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.8)	0.17 [C2]	4.37	3
Number of stressful psychosocial factors	7.3 (± 3.2)	7.8 (± 3.1)	6.1 (±2.4)	4.9 (±2.1)	<0.0001 [A]	25.90	3
Cognitive status							
No MCI nor dementia	49 (43.3)	46 (41.1)	120 (67.0)	69 (55.6)			
MCI	27 (23.8)	34 (30.6)	30 (16.7)	22 (17.7)	0.001 [C2]	27.49	6
Dementia	37 (32.7)	31 (27.9)	31 (21.9)	33 (26.6)			
Severity of dementia (n=130)							
Normal to mild	25 (67.6)	17 (54.8)	15 (51.7)	18 (54.5)			
Moderate	10 (27.0)	10 (32.3)	5 (17.3)	3 (9.1)	0.013 [C2]	16.16	6
Severe	2 (5.4)	4 (12.9)	9 (31.0)	12 (36.4)			

C2=chi square, FE=fisher exact, A= Analysis of variance, KW= kruskall wallis, CAR=Central African Republic, ROC=Republic of Congo, IQR= interquartile range, sd=standard deviation, n= number

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Accepted Article

Table 2. Overall prevalence of each neuropsychiatric symptom and their prevalence according to cognitive status, EPIDEMCA, 2011-2012

Neuropsychiatric symptoms	Overall prevalence		No MCI nor dementia (n=284)		MCI (n=113)		Dementia (n=130)		p-value	Test statistic	df
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)			
Delusions	71	13.4 (10.6-16.6)	17	5.9 (3.5-9.4)	14	12.3 (6.9-19.9)	40	30.7 (23.5-40.3)	<0.0001 C2	53.14	6
Hallucinations	63	11.9 (9.3-15.0)	18	6.3 (3.8-9.9)	11	9.7 (4.9-16.7)	34	26.1 (19.3-35.3)	<0.0001 C2	39.58	6
Agitation	55	10.9 (8.0-13.4)	13	4.5 (2.5-7.8)	14	12.3 (6.9-19.9)	28	21.5 (15.3-30.9)	<0.0001 C2	32.81	6
Depression	**237**	**45.3 (**40.9-49.6)	**95**	**33.4 (27.9-39.2)**	**62**	**54.8 (47.0-66.3)**	**79**	**60.7 (54.1-71.6)**	**<0.0001** C2	50.20	6
Anxiety	**148**	**28.1 (**24.3-32.2)	**57**	**20.0 (15.5-25.2)**	**37**	**32.7 (24.6-42.9)**	**54**	**41.5 (34.3-52.3)**	**<0.0001** C2	36.80	6
Euphoria	21	3.9 (2.4-6.0)	4	1.4 (0.3-3.5)	5	4.4 (1.4-10.1)	12	9.2 (4.9-15.9)	0.006 C2	17.11	6
Apathy	71	13.4 (10.6-16.6)	11	3.8 (1.9-6.8)	15	13.2 (7.6-20.9)	44	33.8 (26.4-43.5)	<0.0001 C2	80.29	6
Disinhibition	36	6.8 (4.8-9.3)	3	1.0 (0.2-3.0)	2	1.2 (0.2-6.2)	31	23.8 (17.3-33.0)	<0.0001 C2	87.15	6
Aberrant motor behaviour	25	4.7 (3.0-6.9)	0	-	2	1.2 (0.2-6.2)	23	17.6 (11.8-25.9)	<0.0001 C2	69.98	6
Irritability	**125**	**23.7 (**20.1-27.6)	**45**	**15.8 (11.8-20.6)**	**31**	**27.4 (19.8-37.2)**	**49**	**37.6 (30.0-47.6)**	**<0.0001** C2	31.20	6
Sleep and night-time behaviour disorders	82	15.4 (12.4-18.8)	31	10.9 (0.7-15.1)	20	17.7 (11.2-26.2)	31	23.8 (16.9-32.3)	0.016 C2	15.53	6
Appetite and eating disorders	59	11.4 (8.5-14.1)	32	11.2 (7.8-15.5)	10	8.8 (4.3-15.6)	16	(12.3)7.2-19.3	0.90 C2	2.20	6

C2= chi square, MCI= Mild Cognitive Impairment

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Accepted Article

Table 3. Factors associated with the presence of neuropsychiatric symptom, EPIDEMCA, 2011-2012

	Univariate analysis			Final model of multivariate analysis		
Variables	**OR**	**95% CI**	**p-value**	**ORa**	**95% CI**	**p-value**
Site						
Bangui (urban CAR) vs Nola (rural CAR)	2.04	0.87-4.81	0.10	2.24	0.88-5.71	0.08
Gamboma (rural ROC) vs Nola (rural CAR)	0.09	0.05-0.16	<0.0001	**0.12**	**0.05-0.24**	**<0.0001**
Brazzaville (urban ROC) vs Nola (rural CAR)	0.29	0.15-0.55	<0.0001	0.48	0.22-1.03	0.06
Sex (female vs male)	1.97	1.29-3.02	0.002	**2.29**	**1.19-4.42**	**0.01**
Friendships in the community	0.34	0.23-0.50	<0.0001	**0.46**	**0.28-0.75**	**0.002**
Hearing (normal vs impaired)	0.43	0.27-0.68	<0.0001	**0.48**	**0.26-0.86**	**0.01**
Diabetes	0.41	0.21-0.77	0.006			
Vision (normal vs impaired)	0.65	0.47-0.88	0.006			
Happiness	0.81	0.75-0.87	<0.0001			
Stressful psychosocial factors	1.13	1.06-1.21	<0.0001			
Smoking status	1.26	1.01-1.56	0.03			
Marital status	1.57	1.14-2.16	0.006			
Dependent personality disorder	1.82	1.15-2.90	0.01			
Physical disability	2.54	1.69-3.80	<0.0001	**2.00**	**1.22-3.26**	**0.005**
Cognitive status						
MCI/No MCI nor dementia	2.90	1.80-4.68	<0.0001	**1.93**	**1.0-3.6**	**0.05**
Dementia/No MCI nor dementia	9.37	5.04-17.40	<0.0001	**8.13**	**3.70-17.86**	**<0.0001**
Difficulties in eating	2.82	1.92-4.14	<0.0001	**1.89**	**1.14-3.12**	**0.013**
Age	1.00	0.97-1.00	0.825	0.97	0.94-1.00	0.134
Education	1.12	0.63-1.99	0.82	1.44	0.67-3.10	0.340

OR= Odds Ratio, ORa = Odds Ratio Adjusted on age and education level , CAR=Central African Republic, ROC=Republic of Congo, CI=confidence Interval, MCI= Mild Cognitive Impairment

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.

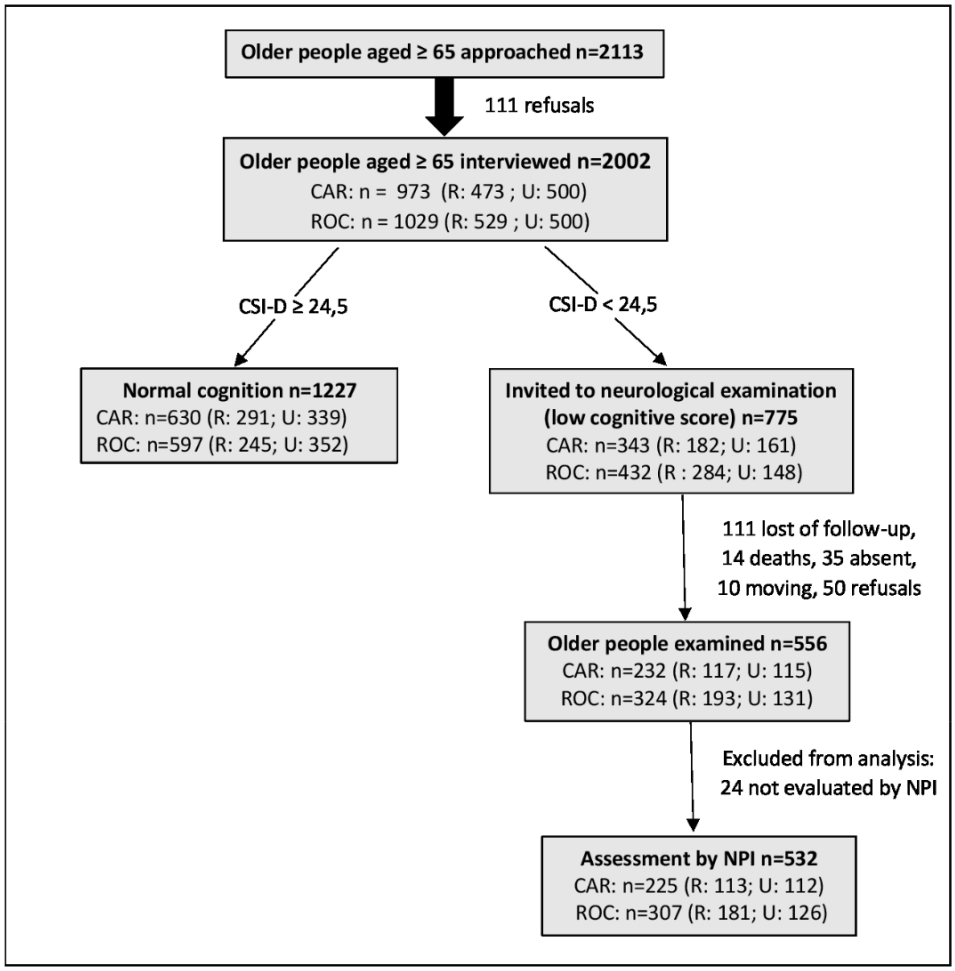


Figure 1: Flow chart of the EPIDEMCA study including selection of the study sample, 2011-2012

CAR= Central African Republic, ROC= Republic of Congo, NPI=Neuropsychiatric Inventory, R=rural, U=urban, CSI-D= Community Screening Interview for Dementia

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.

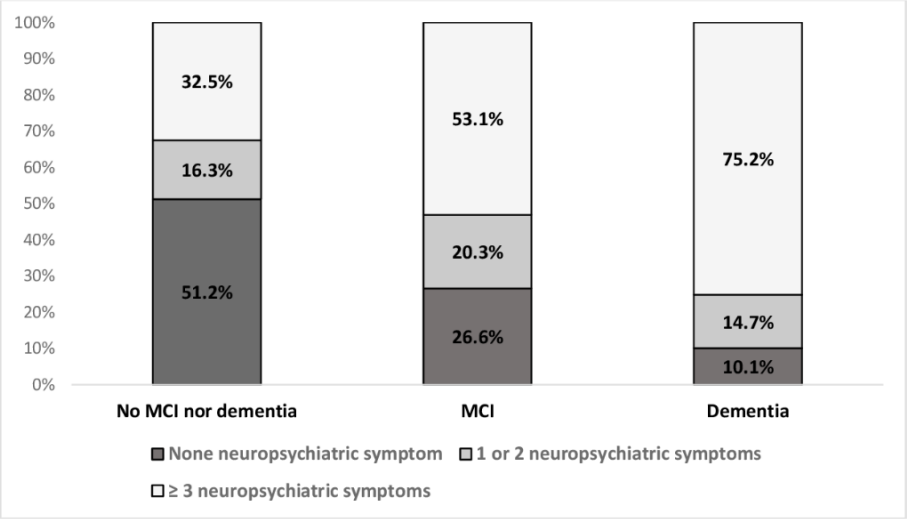


Figure 2. Number of neuropsychiatric symptoms according to cognitive status, EPIDEMCA, 2011-2012

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.

- **<u>Etude 1 Partie 2</u> : Gravité, retentissement et troubles du comportement associés aux démences**

  - ***<u>Gravité et retentissement des troubles du comportement</u>***

Les principaux résultats portant sur les scores de gravité et de retentissement des troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale étaient les suivants :

- Le score global médian de gravité des troubles du comportement était de 9 [IQR : 6-12]. Le score total médian de retentissement était de 7 [4-10].
- Selon le type d'aidants, les conjoints ont rapporté un score médian global de retentissement plus important que les autres types de parents mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif (p=0,17) : ce score était de 31 [5-50] chez les conjoints, 7 [6-9,5] chez les filles ou fils, 12 [12-12] chez les frères ou sœurs et 5,5 [4-9] chez les autres types de parents.
- Selon le pays, les scores globaux médians de gravité et de retentissement étaient significativement plus élevés au Congo qu'en en RCA. Les scores globaux médians de gravité et de retentissement étaient respectivement de : 9 [5.5-10.5] en RCA et 15 [9-29] au Congo, et de 6 [4-8.5] en RCA et 13 [7-31] au Congo.
- La distribution du score de gravité global était fortement corrélée à celle du score de détresse global (ρ=0.82, p<0,01).
- La figure 23 illustre les scores médians globaux de gravité et de retentissement en fonction du nombre de troubles du comportement. Ces scores étaient significativement plus élevés chez les personnes avec plus de trois troubles du comportement.

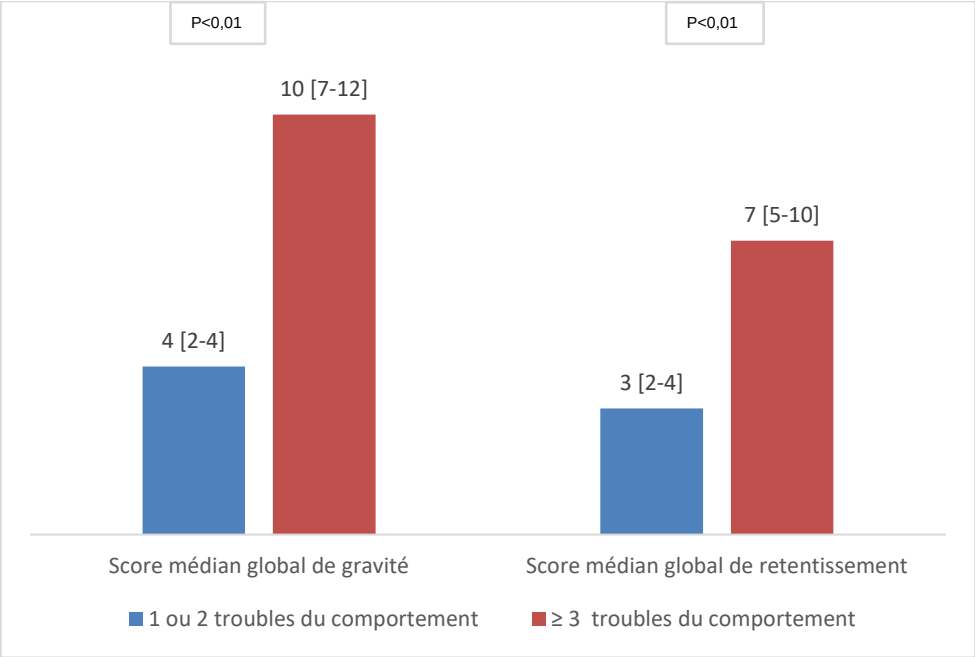


Figure 22. Scores médians globaux de gravité et de retentissement en fonction du nombre de troubles du comportement, EPIDEMCA, 2011-2012

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- ***Troubles du comportement associés aux démences***

Après analyse multivariée, cinq troubles du comportement ont été retrouvés associés aux démences. Ces résultats sont présentés dans le tableau 18 ci-après.

Tableau 18 : Troubles du comportement associés aux démences, EPIDEMCA, 2011-2012

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
Variables	**OR**	**$IC_{95\%}$**	**p**	**ORa***	**$IC_{95\%}$**	**p**
Idées délirantes	5,39	3,19-9,11	<0,01	2,39	1,13-5,03	0,02
Hallucination	4,61	2,67-7,95	< 0,01			
Agitation	3,86	2,17-6,85	<0,01			
Dépression	2,58	1,70-3,91	<0,01	1,87	1,02-3,44	0,04
Anxiété	2,43	1,59-3,71	<0,01			
Exaltation de l'humeur	4,46	1,83-10,85	<0,01			
Apathie	7,56	4,40-12,98	<0,01	4,21	2,03-8,70	<0,01
Désinhibition	25,45	9,64-67,19	<0,01	8,75	2,73-28,05	<0,01
Irritabilité	2,62	1,69-4,06	<0,01			
Comportement moteur aberrant	43,45	10,08-187,30	< 0,01	78,23	8,62-709,76	<0,01
Troubles du sommeil	2,13	1,29-3,52	<0,01			

*Légende : IC=intervalle de confiance, *ORa = OR ajusté sur l'âge, le sexe, le statut marital et le niveau d'éducation*

Licence CC BY-NC-ND 3.0

<u>Article 2</u> (brief report) : "Severity of neuropsychiatric symptoms and distress in dementia among older people in Central Africa (EPIDEMCA study)"

Inès Yoro-Zohoun, MD, Mc [a,b,c], Dismand Houinato, MD, PhD[a,b,c], Philippe Nubukpo, MD, PhD[a,b,d], Pascal Mbelesso, MD[a,b,e], Bébène Ndamba-Bandzouzi, MD[f] Jean-Pierre Clément, MD, PhD[a,b,g], Jean-François Dartigues, MD, PhD[h], Pierre-Marie Preux MD, PhD [a,b,i], Maëlenn Guerchet, PhD[a,b,j] for the EPIDEMCA Group

Soumis le 02 Juillet 2019 à "Journal of the American Geriatrics Society".

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Journal of the American Geriatrics Society

Severity of neuropsychiatric symptoms and distress in dementia in Central Africa (EPIDEMCA study)

Journal:	*Journal of the American Geriatrics Society*
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Brief Report
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Yoro-Zohoun, Inès; INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, GEIST, 87000 Limoges, France, ; Laboratory of Chronic Diseases Epidemiology (LEMACEN), Faculty of Health Sciences, School of Health Sciences, University of Abomey-Calavi (UAC) Cotonou, Benin , Houinato, Dismand; INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, GEIST, 87000 Limoges, France; Laboratory of Chronic Diseases Epidemiology (LEMACEN), Faculty of Health Sciences, School of Health Sciences, University of Abomey-Calavi (UAC) Nubukpo, Philippe; University of Limoges, INSERM UMR1094 Mbelesso, Pascal; Amitié Hospital, Dept of Neurology Bandzouzi, Bébène; Brazzaville University Hospital, Dept of Neurology Clément, Jean-Pierre; Hospital and Universitary Federation of Adult and Old Person Psychiatry, Dept of Psychiatry Dartigues, Jean-François; University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Leha team, UMR 1219 Preux, Pierre-Marie ; INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, GEIST, 87000 Limoges, France; CHU Limoges, Department of Medical Information and Evaluation, Clinical Research and Biostatistic Unit Guerchet, Maëlenn; University of Limoges, INSERM UMR1094
Key Words:	Neuropsychiatric symptoms, Cognitive disorders, Dementia, Behavioral and psychological symptoms of dementia, Older adults

SCHOLARONE™
Manuscripts

1- Tittle (100 characters, maximum)**: 85 characters**

"Severity of neuropsychiatric symptoms and distress in dementia among older people in Central Africa (EPIDEMCA study)"

2- *Running title* (45 characters maximum):

Neuropsychiatric symptoms in dementia

3- All author names

Inès Yoro-Zohoun, MD, Mc [a,b,c], Dismand Houinato, MD, PhD[a,b,c], Philippe Nubukpo, MD, PhD[a,b,d], Pascal Mbelesso, MD[a,b,e], Bébène Ndamba-Bandzouzi, MD[f] Jean-Pierre Clément, MD, PhD[a,b,g], Jean-François Dartigues, MD, PhD[h], Pierre-Marie Preux MD, PhD [a,b,i], Maëlenn Guerchet, PhD[a,b,j] for the EPIDEMCA Group

4. Affiliations of each author

[a] *INSERM UMR1094, Tropical Neuroepidemiology, University of Limoges, Limoges, France*

[b] *Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, School of Medicine, University of Limoges, GEIST, Limoges, France*

[c] *Laboratory of Chronic Diseases Epidemiology (LEMACEN), Faculty of Health Sciences, School of Health Sciences, University of Abomey-Calavi (UAC) Cotonou, Benin*

[d] *CHS Esquirol, Limoges, France*

[e] *Department of Neurology, Amitié Hospital, Bangui, Central African Republic*

[f] *Department of Neurology, Brazzaville University Hospital, Brazzaville, Republic of Congo*

[g] *Hospital and University Federation of Adult and Geriatric Psychiatry, Limoges, France*

[h] *Inserm Research Centre U1219 «Bordeaux Population Health», Bordeaux, France*

[i] *Department of Medical Information and Evaluation, Clinical Research and Biostatistic Unit, Limoges University Hospital, Limoges, France*

[j] *King's College London, Centre for Global Mental Health, Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology and Neurosciences, London, UK*

5. Funding sources

French National Agency (ANR), ANR-09-MNPS-009-01 grant

6. Corresponding author:

Dr Maëlenn Guerchet, maelenn.guerchet@unilim.fr, INSERM UMR1094, Tropical Neuroepidemiology, University of Limoges, 2 rue du Dr Marcland - 87025 Limoges-Cedex

7. Word counts

- **Abstract: 296 words**
- **Main text: 2000 words**
- **Number of tables/figures: 3**

8. Impact Statement

"We certify that this work is novel".

The submitted manuscript complements our previous article on prevalence and associated factors of neuropsychiatric symptoms among older people in Central African Republic and the Republic of Congo recently published in the International Journal of Geriatric Psychiatry, entitled 'Neuropsychiatric symptoms among older adults living in two countries in Central Africa (EPIDEMCA study)' (DOI: 10.1002/gps.5006).

This study focuses specifically on people living with dementia while adding two new dimensions to the analysis: severity and distress of neuropsychiatric symptoms. It also investigates which neuropsychiatric symptoms were specifically associated with dementia in this population. Those results have not been previously reported.

Abstract: 296 words

Background/Objectives: Neuropsychiatric symptoms are common in dementia. Few data are available concerning their association with dementia in developing countries. Our aim was to describe the severity of neuropsychiatric symptoms among older people, evaluate the distress experienced by caregivers and assess which neuropsychiatric symptoms were specifically associated with dementia among older adults in Central Africa.

Design: This study is part of the EPIDEMCA programme, a cross-sectional multicenter population-based study.

Setting: EPIDEMCA programme was conducted from November 2011 to December 2012 in urban and rural areas of the Central African Republic and the Republic of Congo.

Participants: Participants were older people (≥ 65 years old) included in the EPIDEMCA programme who underwent a neuropsychiatric evaluation. The sample included overall 532 participants, of whom 130 participants had dementia.

Measurements: Neuropsychiatric symptoms were assessed with the brief version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q), including the evaluation of severity and associated distress. DSM-IV-TR criteria were followed to diagnose dementia. A logistic regression model was used to identify associated neuropsychiatric symptoms.

Results: The prevalence of neuropsychiatric symptoms was 89.9% (95% CI: 84.6-95.1) among people living with dementia. The overall median severity score for neuropsychiatric symptoms was 9 [IQR: 6-12] and the overall median distress score was 7 [IQR: 4-10]. Overall median scores of both severity and distress were significantly increasing with the number of neuropsychiatric symptoms, the presence of dementia and dementia severity. Depression, delusions, apathy, disinhibition and aberrant motor behavior were associated with dementia after multivariate analysis.

Conclusion: This is one of the few population-based studies on neuropsychiatric symptoms among older people with dementia in SSA and the first one evaluating the severity of those symptoms and distress experienced by caregivers. Individual neuropsychiatric symptoms were strongly associated with dementia in older people and require great attention considering their burden on populations.

Keywords: 5 words.

Neuropsychiatric symptoms, Behavioral and psychological symptoms of dementia, Older adults, Cognitive disorders, Dementia

Introduction

The onset of neuropsychiatric symptoms (NPS) often reflects a progression in dementia severity and represents a major complication in the disease course.

Studies on NPS are uncommon in Low and Middle-Income Countries (LMIC), particularly in Sub-Saharan Africa (SSA)[1]. Recent data from this region have been reported in Nigeria, Tanzania, Central African Republic (CAR) and Republic of Congo (ROC), mainly focusing on the prevalence of NPS[2–4].

In our previous study conducted in CAR and ROC[4], the prevalence of at least one NPS was 63.7% (95% CI: 59.5-67.8) among older people and NPS appeared to be strongly associated with dementia (OR=7.7, 95%CI=3.4-17.5)[4]. However, severity of the symptoms and distress were not reported. In a study conducted in rural Tanzania, the severity scores and distress scores appeared to be higher in people with dementia (PWD) than in people with mild cognitive impairment (MCI)[2].

More attention must be paid to identifying those symptoms among PWD and understanding their impact as knowledge of the specific symptoms associated with dementia could lead to more targeted strategies for disease management, especially in the context of LMIC where resources are limited. Our study therefore intends to evaluate the severity of NPS in Central Africa, the resulting distress among caregivers and to assess which NPS are specifically associated with dementia.

Methods

- ***Study design and participants***

The EPIDEMCA (Epidemiology of Dementia in Central Africa) study is a multicenter population-based survey carried out in rural and urban areas of CAR and ROC between 2011 and 2012 including people aged 65 and over. The detailed methodology has been fully described elsewhere[4,5].

- ***Assessment***

Briefly, a two-phase design was used. The first phase included a cognitive screening using the Community Screening Interview for Dementia (CSI-D)[6]. The Geriatric Mental State (GMS)[7] was used to assess mental state alongside a structured questionnaire investigating socio-demographic, lifestyle and medical history. In the second phase, participants with CSI-D cogscore≤24.5 underwent a neurological assessment, including psychometric tests and evaluation of NPS[4,5].

All the assessments were conducted in local languages. Translation of the questionnaires was performed following WHO guidelines[4,5].

- *Neuropsychiatric symptoms*

Twelve NPS, their severity and distress of each NPS over the last 30 days were assessed in the second phase through the brief version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q)[8], based on interviews with an informant. Overall severity (from 0 to 36) and distress (from 0 to 60) scores were calculated by adding scores from each individual item / domain.

- *Cognitive assessment*

Diagnosis of dementia was established following the DSM-IV-TR criteria[9]. Medical history and clinical features were used to diagnose dementia subtypes. Alzheimer's disease (AD) was diagnosed according to the clinical criteria proposed by the NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)[10]. Severity of dementia was evaluated by the Clinical Dementia Rating (CDR) Scale[11].

- *Other assessment*

Socio-demographic data like age, sex, marital status ("married/living as a couple" and "not married"), education ("no formal education" and "some formal education"), site (Nola, Bangui, Gamboma, Brazzaville) were collected. Lifestyle and vascular risk factors collected were: hypertension (yes/no), diabetes (yes/no), frequency of alcohol consumption (any, sometimes, regularly), smoking status (current smokers and non-smoker), and history of stroke (yes/no).

- ***Ethics***

Ethical approval was obtained in ROC, CAR and France, and each participant and/or their informant gave an informed consent to participate in the study[5].

- ***Statistical analysis***

Epidata (version 3.1) and Stata software version 12 for Windows (StataCorp LP, College Station, TEXAS) were used for data management. Categorical variables were reported with frequencies and percentages and compared using the Chi^2 or Fisher's exact tests. Quantitative variables were summarized using the median with their interquartile range (IQR). Analyses of variance and Kruskal-Wallis tests were also used for comparisons. Variation of the overall distress score of NPS according to their overall severity score was evaluated through the Spearman correlation test and the Spearman's rank correlation coefficient (Spearman's rho: ρ) was calculated.

A backward stepwise procedure was performed to identify NPS associated with our dependent variable (dementia) in a multivariate logistic regression adjusted on site, age, sex, marital status and education level. The level of significance was defined as $p<0.05$. The odds ratio (OR) and their confidence interval at 95% were calculated.

Results

- ***Characteristics of the study sample***

Among the 532 participants included in the second phase of the EPIDEMCA study who were assessed by the NPI-Q, a total of 130 subjects were diagnosed with dementia (supplementary figure 1). Table 1 presents the characteristics of the participants, according to the presence or absence of dementia. Overall, 383 informants provided information for the NPI-Q, including 31 spouses, 186 children, 10 siblings and 156 other relatives (including 98 sons and daughters-in-law).

Median age of PWD was 75.0 years [70.0-81.0] and most of them (98 older people i.e. 75.4%) had AD. There were 15 participants with vascular dementia (VaD), 9 with mixed dementia, five

with others type of dementia (Parkinson's or fronto-temporal dementia) and three participants had unclassifiable dementia. PWD were predominantly female (77.7%) and with no formal education (86.8%).

The prevalence of NPS was significantly higher among the PWD (89.9%, 95%CI: 84.6-95.1) than the ones without dementia (55.8, 95%CI: 47.1-64.5%, p<.001). This prevalence among PWD was significantly higher in CAR (95.6%) than in ROC (83.6%) (p=0.02).

- ***Prevalence of neuropsychiatric symptoms***

The most common NPS reported were depression (60.7%), anxiety (41.5%), irritability (37.6%), apathy (33.8%), delusions (30.7%) and hallucinations (26.1%) among PWD. The overall prevalence of each neuropsychiatric symptom among PWD and their prevalence by dementia severity are presented in supplementary table 1.

- ***Severity of neuropsychiatric symptoms and distress***

The overall median severity score was 9 [6-12] and the overall median distress score for NPS was 7 [4-10]. The distribution of the overall severity score was strongly correlated with that of the overall distress score (ρ= 0.82, p<.001). The severity score and the distress score were significantly higher among the dementia group compared to the no dementia group, as presented in table 2. These scores were significantly increasing with increasing dementia severity and with the number of NPS (table 2).

Regarding dementia subtypes, no statistical differences was found in severity and distress scores (table 2).

The median severity score was significantly higher in ROC sites than in CAR areas (table 2). The highest median severity score was found in Brazzaville (urban ROC) while the highest median distress score was reported in Gamboma (rural ROC). Overall, spouses reported higher severity and distress scores compared to other informants but the difference was not significant (table 2).

- ***Neuropsychiatric symptoms associated with dementia***

Five symptoms were independently associated with dementia: depression, delusions, apathy, disinhibition and aberrant motor behavior (table 3).

Discussion

This study contributes to extending the knowledge on NPS in PWD in Central Africa. Overall median scores of severity and distress were high in the study and their distributions were strongly correlated. Severity and distress scores significantly increased with the number of NPS, the presence of dementia and with dementia severity.

Findings are comparable to those reported in a cross-sectional study performed in Tanzania in 2015[2]. Indeed, among 296 participants including 78 PWD, median scores of severity or distress of symptoms appeared to be increasing with cognitive impairment. These scores were greater in PWD than in those with MCI or controls. Overall symptom severity score and the overall distress score were also significantly associated with dementia[2].

The increase in median scores of severity and distress might reflect the increase of the number of NPS according to the cognitive impairment and according to the severity of dementia as reported in our previous study[4]. We can therefore confirm that the increase in the number of NPS among older PWD can increase the severity or distress score as previously reported in Nigeria and in Tanzania[2,3].

Overall scores of severity and distress were strongly correlated in this study. This suggests that the severity of the symptoms reported in our study was most probably clinically relevant. Indeed Teipel et al., using the full version of the neuropsychiatry inventory (NPI), found that high scores of NPS (clinically relevant) were significantly associated with the distress of caregivers[12].

Overall scores of severity and distress were higher in ROC than in CAR. These results are different from what might be expected. Indeed, the prevalence of the NPS among PWD was significantly higher in CAR than in ROC. We would therefore expect higher severity and distress scores in CAR since we found that the number of NPS increased distress and severity scores and that these scores were correlated with each other. However, these results might be explained by the distribution of NPS in our study. The most common symptoms identified in this study, had been reported to be associated with a higher distress score among PWD[13]

even if many studies reported that agitation would be the symptom with the highest distress score[14–16]. This might also reflect the cultural difference between the countries, these symptoms could be considered more burdensome in ROC than in CAR. Nevertheless, our results must be interpreted with caution. Due to the use of NPI-Q, this research was unable to assess whether severity of NPS was clinically significant for the older people.

Although not significant, spouses of older people appeared to report higher scores of severity and distress than other informants. Living with the older people, spouses could be more likely to experience the symptoms daily than others. Thus, we can assume that spouses are more likely to be (more) emotionally affected by the burden of NPS considering their close and long relationship with the older person. However, we are not able to confirm these hypotheses in this study.

Depression, delusions, apathy, disinhibition and aberrant motor behavior were associated with dementia after adjustment. Previous studies on NPS did not assess the strength of the association between individual NPS and dementia in SSA, comparisons with other studies are therefore limited. Nevertheless, each of these five symptoms had already been identified as common in PWD in other SSA countries[2,3]. A very strong association between aberrant motor behavior and dementia was shown, certainly arising from the fact that aberrant motor behavior was strongly considered during neurological examination leading to dementia diagnosis. A similar pattern of most frequent symptoms was also identified in United States and Canada[17] as well as the presence of motor aberrant behavior in severely dementia patients[18].

This study has many strengths. This is one of the few population-based studies on NPS in SSA evaluating the severity of those symptoms and the distress experienced by caregivers, and the first one in Central Africa. Moreover, this study relies on a high-quality dementia diagnosis including neurological examination and NPS were evaluated using the NPI-Q, the most common instrument in population-based studies[19].

However, some limitations also exist. This study was carried out on a subgroup of the overall EPIDEMCA population which was selected based on low scores during cognitive screening, thus limiting statistical power and the generalizability of our results to any older population. In addition, the number of PWD in our study may be considered small (n=130) although this remains higher than in the two previous studies conducted in SSA (38 in Nigeria and 78 in Tanzania)[2,3]. Additionally, the key role and position of older people in African society, could lead to a cultural bias and affect the outcomes regarding the severity and distress of NPS in our study with caregivers who may not have reported their true burden or have minimized it. We also have to acknowledge that the use of the NPI-Q with caregivers to assess the burden of NPS limits our interpretation. Specific instruments are needed to better characterize the burden of NPS such as Zarit burden Interview[19]. Finally, the cross-sectional study design does not allow us to demonstrate any causal relationship between NPS and dementia.

In conclusion, this is one of the scarce population-based study on NPS and dementia in SSA. However, knowledge remains limited in this region where these symptoms require great attention considering their burden on populations. Urgent actions should be implemented for the management of NPS in older PWD living in SSA.

Conflict of interest declaration: None

Acknowledgements:

- French National Agency (ANR) for funding this study through the ANR-09-MNPS-009-01 grant
- Universities of Bangui (CAR) and Marien Ngouabi in Brazzaville (Congo)
- Institut Pasteur in Bangui and Laboratoire National de Santé Publique in Brazzaville
- Health ministries of the Central African Republic and the Republic of Congo, for their moral support
- University of Limoges, Doctoral School of Limoges University
- Limousin Regional Council
- All the participants to this survey, the investigators, and staffs of Bangui and Brazzaville hospitals for their assistance.

Description of authors' roles:

I. Yoro-Zohoun conducted data analysis and wrote the first draft. M. Guerchet, P. Nubukpo, P-M Preux were involved in data analysis and interpretation. J-P Clément, D. Houinato have participated in critical revision of the manuscript for important intellectual content. B. Ndamba-Bandzouzi, P. Mbelesso and M. Guerchet supervised the data collection. J-F. Dartigues, B. Ndamba-Bandzouzi, and P. Mbelesso were responsible for diagnosing cognitive disorders. All authors reviewed the manuscript, provided further contributions and suggestions, and approved the final manuscript.

References:

1. Ferri CP, Ames D, Prince M, 10/66 Dementia Research Group. Behavioral and psychological symptoms of dementia in developing countries. *Int Psychogeriatr IPA*. 2004;16(4):441-459. doi:10.1017/S1041610204000833

2. Paddick S-M, Kisoli A, Longdon A, et al. The prevalence and burden of behavioural and psychological symptoms of dementia in rural Tanzania. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(8):815-823. doi:10.1002/gps.4218

3. Baiyewu O, Unverzagt F, Ogunniyi A, et al. Behavioral Symptoms in Community-dwelling Elderly Nigerians with Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Normal Cognition. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(9):931-939. doi:10.1002/gps.2804

4. Yoro-Zohoun I, Nubukpo P, Houinato D, et al. Neuropsychiatric symptoms among older adults living in two countries in Central Africa (EPIDEMCA study). *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2018. doi:10.1002/gps.5006

5. Guerchet M, Mbelesso P, Ndamba-Bandzouzi B, et al. Epidemiology of dementia in Central Africa (EPIDEMCA): protocol for a multicentre population-based study in rural and urban areas of the Central African Republic and the Republic of Congo. *SpringerPlus*. 2014;3(1):338. doi:10.1186/2193-1801-3-338

6. Hall K, Hendrie H, Brittain H, Norton J. The development of a dementia screening interview in two distinct languages. *International Journal of Methods in psychiatric research*. 1993;3:1-28.

7. Copeland JRM, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGECAT. *Psychol Med*. 1986;16(1):89-99. doi:10.1017/S0033291700057779

8. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, et al. Validation of the NPI-Q, a Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):233-239. doi:10.1176/jnp.12.2.233

9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. http://behavenet.com/diagnostic-and-statistical-manual-mental-disorders-fourth-edition-text-revision. Published 2000. Accessed March 10, 2016.

10. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-944.

11. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-2414.

12. Teipel SJ, Thyrian JR, Hertel J, et al. Neuropsychiatric symptoms in people screened positive for dementia in primary care. *Int Psychogeriatr IPA*. 2015;27(1):39-48. doi:10.1017/S1041610214001987

13. Huang S-S, Lee M-C, Liao Y-C, Wang W-F, Lai T-J. Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Taiwanese elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(1):55-59. doi:10.1016/j.archger.2011.04.009

14. Miyamoto Y, Tachimori H, Ito H. Formal Caregiver Burden in Dementia: Impact of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and Activities of Daily Living. *Geriatr Nur (Lond)*. 2010;31(4):246-253. doi:10.1016/j.gerinurse.2010.01.002

15. Taemeeyapradit U, Udomittipong D, Tepparak N. Characteristics of behavioral and psychological symptoms of dementia, severity and levels of distress on caregivers. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet*. 2014;97(4):423-430.

16. Song J-A, Oh Y. The Association Between the Burden on Formal Caregivers and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in Korean Elderly in Nursing Homes. *Arch Psychiatr Nurs*. 2015;29(5):346-354. doi:10.1016/j.apnu.2015.06.004

17. Wadsworth LP, Lorius N, Donovan NJ, et al. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(2):96-111. doi:10.1159/000342119

18. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS. Mental and Behavioral Disturbances in Dementia: Findings From the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):708-714. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.708

19. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *The Gerontologist*. 1980;20(6):649-655.

Table 1. Characteristics of study participants, EPIDEMCA, 2011-2012

Characteristics	Participants with dementia (n=130)		Participants without dementia (n=402)				
	n or median	*% or IQR*	*n or median*	*% or IQR*	*p-value*	*Test statistic*	*df*
Site, n (%)							
Nola (rural CAR)	37	28.5	76	18.9			
Bangui (urban CAR)	31	23.8	81	20.1	0.008	11.75	3
Gamboma (rural ROC)	29	22.3	152	37.8			
Brazzaville (urban ROC)	33	25.4	93	23.1			
Age (years), median [IQR]	80	[69.0-91.0]	74	[64.0-84.0]	< .001	39.42	1
Sex, Females, n (%)	101	77.7	319	79.3	0.598	0.27	1
No formal education, n (%)	112	86.8	359	89.5	0.374	0.79	1
Married/living as a couple, n (%)	102	79.1	305	76.1	0.511	0.43	1
History of stroke (present), n (%)	8	6.1	20	5.0	0.613	0.25	1
Hypertension (present), n (%)	78	61.4	251	62.9	0.837	0.04	1
Diabetes (present), n (%)	9	7.1	34	8.7	0.628	0.23	1
No alcohol consumption, n (%)	110	90.2	322	80.5	0.025	6.64	2
Current smoker, n (%)	29	22.3	95	23.6	0.408	1.79	2
Dementia subtypes, n (%)							
Alzheimer's disease	98	75.4					
Vascular dementia	15	11.5					
Mixed dementia	9	6.9					
Others types of dementia	5	3.9					
Unclassifiable dementia	3	2.3					
Severity of dementia, n (%)							
Very mild to mild	75	57.7					
Moderate	28	21.5					
Severe	27	20.8					

IQR= interquartile range, n= frequency, %= percentage, other types of dementia included Parkinson's dementia, fronto-temporal dementia,

Table 2: Overall median severity and distress scores by site, by cognitive status, by severity of dementia, in dementia subtypes and according to type of informants, EPIDEMCA, 2011-2012

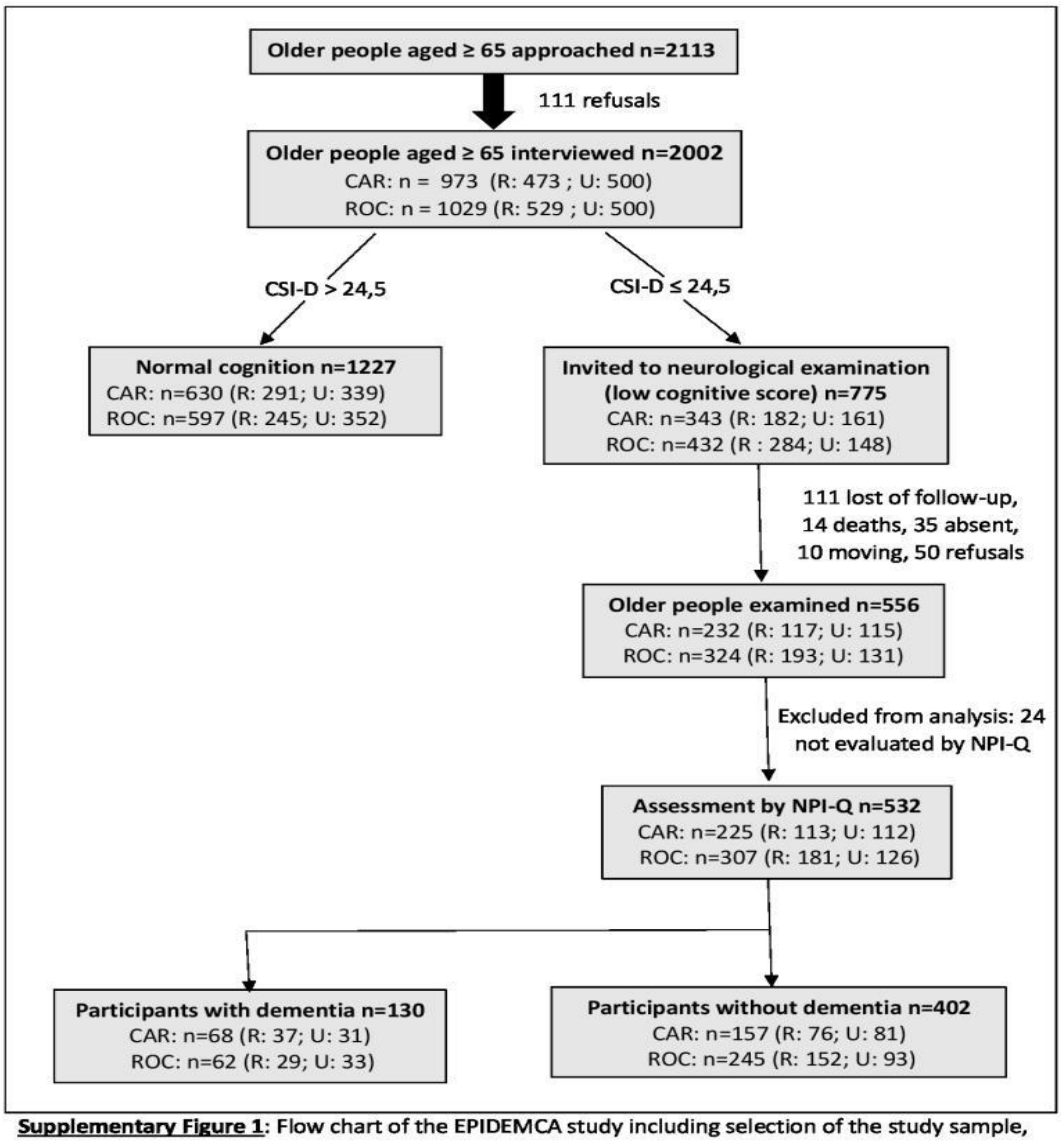
	Severity		Distress	
	Median [IQR]	***p-value***	***Median [IQR]***	***p-value***
Site				
Nola	7.5 [4-10]		6 [4-7]	
Bangui	9 [6-11]		6.5 [5-10]	
Gamboma	15 [12-27]	0.002	21.5 [13-40]	0.001
Brazzaville	19.5 [9-30]		11 [5-31]	
Country				
Central African Republic	9 [5.5-10.5]		6 [4-8.5]	
Republic of Congo	15 [9-29]	< .001	13 [7-31]	< .001
Number of neuropsychiatric symptoms				
One or Two	4 [2-4]		3 [2-4]	
≥ 3	10 [7-12]	< .001	7 [5-10]	
Cognitive status				
No dementia	8 [6-10]		6 [4-7]	
Dementia	10 [6-13]	0.042	7.5 [5-12]	0.014
Severity of dementia				
Very mild to mild	8 [6-11]		6 [4-8]	
Moderate	10 [9-12]		7 [6-10]	
Severe	18.5 [9-28]	0.042	12 [10-30]	0.020
Dementia subtypes				
Alzheimer's disease	10 [6-15]		7.5 [5-13]	
Vascular dementia	10.5 [8-13]		9.5 [6-13]	
Mixed dementia	10 [9-14]	0.989	6 [4-11]	0.891
Others types of dementia	*md*		*md*	
Unclassifiable dementia	11 [6-12]		9 [6-12]	
Type of informant				
Spouse	27 [6-32]		31 [5-50]	
Children	10 [7.5-12]	0.285	7 [6-9.5]	0.172
Siblings	12 [12-12]		12 [12-12]	
Other informants	8.5 [5-12]		5.5 [4-9]	

Other informants included mainly grandson, granddaughter, son-in-law, daughter-in-law; md=missing data.

Table 3. Neuropsychiatric symptoms associated with dementia among participants, EPIDEMCA, 2011-2012

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
Variables	***OR***	***95% CI***	***p-value***	***aOR****	***95% CI***	***p-value***
Delusions (Yes/No)	5.4	3.2-9.1	< .001	2.4	1.1-5.0	0.02
Hallucination (Yes/No)	4.6	2.7-7.9	< .001			
Agitation (Yes/No)	3.9	2.2-6.8	< .001			
Depression (Yes/No)	2.6	1.7-3.9	< .001	1.9	1.0-3.4	0.04
Anxiety (Yes/No)	2.4	1.6-3.7	< .001			
Euphoria (Yes/No)	4.5	1.8-10.8	0.001			
Apathy (Yes/No)	7.6	4.4-13.0	< .001	4.2	2.0-8.7	< .001
Disinhibition (Yes/No)	25.4	9.6-67.2	< .001	8.7	2.7-28.0	< .001
Irritability (Yes/No)	2.6	1.7-4.1	< .001			
Aberrant motor behavior (Yes/No)	43.4	10.1-187.3	< .001	78.2	8.6-709.8	< .001
Sleep and night time behavior disorders (Yes/No)	2.1	1.3-3.5	0.003			
Appetite and eating disorders (Yes/No)	1.2	0.6-2.2	0.572			

OR= Odds Ratio, CI=Confidence Interval, *aOR = Odds Ratio adjusted on age, sex, marital status and education level



Supplementary Figure 1: Flow chart of the EPIDEMCA study including selection of the study sample, EPIDEMCA 2011-2012

Legend: CAR= Central African Republic, ROC= Republic of Congo, NPI=Neuropsychiatric Inventory, R=rural, U=urban, CSI-D= Community Screening Interview for Dementia

Supplementary Table 1. Prevalence of each neuropsychiatric symptom among participants with dementia and their prevalence according to level of dementia severity, EPIDEMCA, 2011-2012

Neuropsychiatric symptoms	Prevalence of each symptom		Prevalence of symptoms according to level of dementia severity						
			Very mild to mild		Moderate		Severe		p-value
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	
Delusions	40 (30.7)	23.5-40.3	18 (24.0)	15.09-35.6	13 (46.4)	27.5-66.1	9 (33.3)	17.9-57.4	0.06
Hallucinations	34 (26.1)	19.3-35.3	15 (20.4)	118-31.2	11 (39.2)	21.5-59.2	8 (29.6)	14.9-53.5	0.08
Agitation	28 (21.5)	15.3-30.9	13 (17.3)	9.8-28.5	6 (21.4)	8.9-43.6	9 (33.3)	16.5-53.9	0.2
Depression	79 (60.7)	54.1-71.6	47 (62.6)	51.5-74.4	16 (57.1)	40.5-79.7	16 (59.2)	42.5-82.0	0.5
Anxiety	54 (41.5)	34.3-52.3	28 (37.3)	27.2-50.4	12 (42.8)	25.4-64.6	14 (51.8)	34.9-75.5	0.4
Euphoria	12 (9.2)	4.9-15.9	6 (8.0)	3.0-16.8	0 (0.0)	---	6 (22.2)	8.9-43.6	0.02
Apathy	44 (33.8)	26.4-43.5	21 (28.0)	18.5-40.0	10 (35.7)	19.4-57.6	13 (48.1)	29.9-70.0	0.3
Disinhibition	31 (23.8)	17.3-33.0	11 (14.6)	7.7-25.3	4 (14.2)	4.1-33.7	16 (59.2)	40.5-79.7	< .001
Aberrant motor behavior	23 (17.6)	11.8-25.9	7 (9.3)	3.8-18.5	6 (21.4)	8.6-42.2	10 (37.0)	20.2-59.4	0.006
Irritability	49 (37.6)	30.0-47.6	26 (34.6)	24.7-47.6	8 (28.5)	13.7-50.1	15 (55.5)	35.3-74.5	0.2
Sleep and night-time behavior disorders	31 (23.8)	16.9-32.3	18 (24.0)	14.8-35.1	7 (25.0)	11.1-46.2	6 (25.0)	8.6-42.2	0.4
Appetite and eating disorders	16 (12.3)	7.2-19.3	8 (10.6)	4.7-19.9	4 (14.2)	4.1-33.7	4 (14.8)	4.1-33.7	0.4

IV.1.5. Conclusion de l'étude 1

L'étude 1 a permis de montrer que la prévalence des troubles du comportement est élevée en Afrique Centrale et que les troubles du comportement sont fortement associés au statut cognitif des personnes âgées. Cette étude a également permis de montrer que les troubles du comportement ont un retentissement important sur les aidants. Quelques variations ont été notées entre la RCA et le Congo avec des prévalences plus faibles au Congo qu'en RCA.

A travers nos articles nous avons pu montrer que nos données sont comparables à celles issues des précédentes études réalisées en population générale au Nigéria et en Tanzanie. Au vu de leur association avec les démences ainsi que leur sévérité et leur retentissement, une recherche systématique des troubles du comportement devrait être effectuée chez les personnes âgées notamment lorsqu'ils souffrent de démence. Une attention importante doit être portée aux aidants notamment dans le contexte des PRFI comme la RCA et le Congo. Des études complémentaires dans d'autres pays devraient également être réalisées pour mieux caractériser les troubles du comportement dans les démences en Afrique.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.2. Etude 2 : Apolipoprotéine E et troubles du comportement en Afrique Centrale

IV.2.1. Présentation de l'étude 2

La deuxième étude de notre thèse porte sur l'association entre les troubles du comportement et l'APOE ε4 chez les sujets âgés en RCA et au Congo. Notre hypothèse de départ était que les troubles du comportement étaient associés à l'allèle ε4 de l'APOE.

IV.2.2. Valorisation de l'étude 2

L'étude 2 de notre thèse a été valorisée par des communications affichées dans trois congrès scientifiques (tableau 19). Les résultats de cette étude ont également permis de rédiger un article scientifique qui a été soumis à la revue « International Psychogeriatrics ». Le tableau 19 présente le résumé des communications effectuées sur les résultats de cette étude.

Tableau 19 : Résumé des communications scientifiques portant sur l'étude 2

Auteurs	Titre	Conférence / Date / Lieu	Type
I **Yoro-Zohoun**, P Nubukpo, P Mbelesso, B Ndamba-Bandzouzi, Jean-Charles Lambert, PM Preux, M Guerchet & EPIDEMCA Group	"Apolipoproteine E and neuropsychiatric symptoms in Central Africa"	26ième Congrès EPA (European Psychiatric Association) 2018 3 au 6 Mars 2018 Nice, France	E-poster
I **Yoro-Zohoun**, P Nubukpo, P Mbelesso, B Ndamba-Bandzouzi, Jean-Charles Lambert, PM Preux, M Guerchet et le groupe EPIDEMCA	"Association entre l'Apolipoprotéine E et les troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale"	Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF) 2018 10 au 13 Avril 2018 Bordeaux, France	Poster
I **Yoro-Zohoun**, P Nubukpo, P Mbelesso, B Ndamba-Bandzouzi, Jean-Charles Lambert, PM Preux, M Guerchet et le groupe EPIDEMCA	"Association entre l'Apolipoprotéine E et les troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale"	23ième congrès de L'Association Pan Africaine des Neurosciences (PAANS) 2018 13 au 18 Mai 2018 Lomé, Togo	Poster

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.2.3. Description de la population de l'étude 2

Parmi les 532 sujets ayant bénéficié du NPI-Q à la deuxième phase du programme EPIDEMCA, les échantillons sanguins étaient disponibles chez 432 participants parmi lesquels 110 échantillons ont été impossibles à génotyper.

Le nombre total de participants inclus pour réaliser l'étude 2 était donc de 322 sujets dont 44 à Nola, 71 à Bangui, 122 à Gamboma et 85 à Brazzaville.

L'âge médian était de 75,0 ans [69,0-80,0]. Il existait une prédominance féminine (81,1%).

Il y avait 182 (57,1%) sujets avec un statut cognitif sans MCI ni démence, 69 (21,6%) sujets avec un MCI et 68 (21,3%) sujets avec démence. Trois sujets étaient sans statut cognitif déterminé.

Dans l'échantillon de cette étude, 135 participants étaient porteurs d'au moins un (1) allèle ε4 dont 18 homozygotes ε4 et 117 hétérozygotes ε4 (99 hétérozygotes ε3/ε4 et 18 hétérozygotes ε2/ε4). Le tableau 20 présente les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants inclus dans notre étude en fonction de la présence ou non de troubles du comportement.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 20 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants inclus dans notre étude en fonction de la présence ou de l'absence de troubles du comportement, EPIDEMCA, 2011-2012

Variables	Total (N=322) n (%) ou médiane [IQR]	Absence de troubles du comportement (N = 130) n (%) ou médiane [IQR]	Présence de troubles du comportement (N = 192) n (%) ou médiane [IQR]	p
Age (années), médiane [IQR]	75,0 [69,0-80,0]	75,0 [69,0-80,0]	75,0 [69,0-81,0]	0,76
Sexe féminin, n (%)	261 (81,1)	92 (71,3)	168 (87,5)	<0,01
Site, n (%)				
Nola	44 (13,7)	5 (3,9)	38 (19,8)	
Bangui	71 (22,0)	8 (6,2)	63 (32,8)	<0,01
Gamboma	122 (37,9)	83 (64,3)	39 (20,3)	
Brazzaville	85 (26,4)	33 (25,6)	52 (27,1)	
Sujets non scolarisés, n (%)	290 (90,1)	117 (90,7)	172 (89,6)	0,95
Statut marital : seul, n (%)	241 (74,9)	88 (68,2)	152 (79,2)	0,01
Présence d'hypertension artérielle, n (%)	199 (62,4)	86 (66,7)	113 (58,8)	0,12
Présence de diabète, n (%)	30 (9,3)	16 (12,4)	14 (7,3)	0,11
Aucune consommation de tabac, n (%)	253 (78,6)	99 (76,7)	130 (67,7)	0,22
Aucune consommation d'alcool, n (%)	262 (82,9)	106 (82,1)	155 (80,7)	0,92
Absence d'activité physique, n (%)	185 (57,5)	103 (79,8)	154 (80,2)	0,71
Présence de personnalité dépendante, n (%)	70 (21,7)	19 (14,7)	51 (26,6)	<0,01
Abus de substances psychoactives, n (%)	90 (27,9)	19 (14,7)	70 (36,5)	<0,01

Légende : IQR=intervalle interquartile, IQR=intervalle interquartile

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.2.4. Principaux résultats de l'étude 2

Dans les lignes suivantes nous présenterons les principaux résultats de l'étude 2.

- La prévalence des troubles du comportement dans cette population était de 59,8% ($IC_{95\%}$: 54,4-65,2). Parmi les sujets présentant au moins un trouble du comportement, 61,4% des sujets avec troubles du comportement n'avaient aucun allèle ε4, 34,4% avaient un allèle ε4 et 4,2% avaient deux allèles ε4. Le nombre de troubles du comportement ne variait pas avec le génotype de l'APOE ε4 (figure 24).
- Il n'y avait pas d'association significative entre l'APOE ε4 et la présence d'au moins un trouble du comportement dans les modèles non ajustés chez les personnes âgées en RCA et en République du Congo. Une tendance vers un effet protecteur a été identifiée dans certains modèles ajustés, notamment pour les porteurs d'allèles homozygotes APOE ε4.

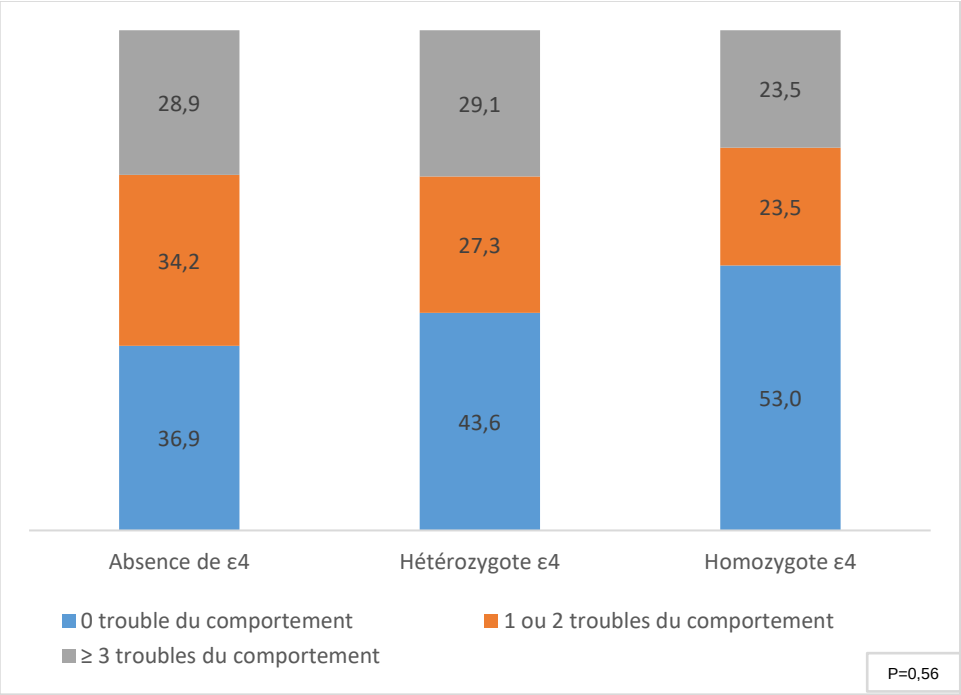


Figure 23. Répartition (en pourcentage) du nombre de troubles du comportement selon le génotype de l'APOE, EPIDEMCA, 2011-2012

Licence CC BY-NC-ND 3.0

<u>Article 3</u> : "Apolipoprotein E ε4 allele and neuropsychiatric symptoms among older adults in Central Africa (EPIDEMCA study)"

Inès Yoro-Zohoun, MD, MS [1,2,3], Dismand Houinato, MD, PhD [1,2,3], Philippe Nubukpo, MD, PhD [1,2,4], Pascal Mbelesso, MD [1,2,5], Bébène Ndamba-Bandzouzi, MD [6], Jean-Charles Lambert, MD, PhD [7], Jean-Pierre Clément MD, PhD [1,2,8], Jean-François Dartigues MD, PhD [9], Pierre-Marie Preux, MD, PhD [1,2,10], Maëlenn Guerchet, PhD [1,2,11]

Soumis le 09 Juillet 2019 à "International Psychogeriatrics".

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Apolipoprotein E ε4 allele and neuropsychiatric symptoms among older adults in Central Africa (EPIDEMCA study)

Journal:	*International Psychogeriatrics*
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Research Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	YORO-ZOHOUN, Inès; Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, School of Medicine; Laboratory of Chronic Diseases Epidemiology (LEMACEN), Faculty of Health Sciences, School of Health Sciences Houinato, Dismand; Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, School of Medicine, University of Limoges, GEIST; Laboratory of Chronic Diseases Epidemiology (LEMACEN), Faculty of Health Sciences, School of Health Sciences, University of Abomey-Calavi (UAC) NUBUKPO, Philippe; Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, School of Medicine, University of Limoges, GEIST; CHU Esquirol M'Belesso, Pascal; Amitié Hospital, Dept. of Neurology Ndamba-Bandzouzi, Bébène; Brazzaville University Hospital, Department of Neurology Lambert, Jean-Charles ; INSERM U1167, RID-AGE-Risk Factors and Molecular Determinants of Aging-Related Diseases, F-59000; Institut Pasteur de Lille, F-59000; University Lille, U1167-Excellence Laboratory LabEx DISTALZ, F-59000 Clément, Jean-Pierre; CH Esquirol, Psychiatry Dartigues , Jean-François; Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, PREUX, Pierre-Marie; Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, School of Medicine, University of Limoges, GEIST; Clinical Research and Biostatistic Unit, Department of Medical Information and Evaluation,Limoges University Hospital Guerchet, Maëlenn; University of Limoges, INSERM UMR1094, Tropical Neuroepidemiology
Keywords:	Apolipoprotein E (APOE), Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), Neuropsychiatric symptoms, Cognitive disorders, Dementia

SCHOLARONE™
Manuscripts

Title: **Apolipoprotein E ε4 allele and neuropsychiatric symptoms among older adults in Central Africa (EPIDEMCA study)**

i. List of all authors and titles

Inès Yoro-Zohoun, MD, MS *1,2,3,*
Dismand Houinato, MD, PhD *1,2,3,*
Philippe Nubukpo, MD, PhD *1,2,4,*
Pascal Mbelesso, MD *1,2,5,*
Bébène Ndamba-Bandzouzi, MD *6,*
Jean-Charles Lambert, MD, PhD *7,*
Jean-Pierre Clément MD, PhD *1,2,8,*
Jean-François Dartigues MD, PhD *9,*
Pierre-Marie Preux, MD, PhD *1,2,10,*
Maëlenn Guerchet, PhD *1,2,11*

ii. The author's institutional affiliations

1- Inserm UMR1094, Tropical Neuroepidemiology, University of Limoges, Limoges, France
2- Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, School of Medicine, University of Limoges, GEIST, Limoges, France
3- Laboratory of Chronic Diseases Epidemiology (LEMACEN), Faculty of Health Sciences, School of Health Sciences, University of Abomey-Calavi (UAC) Cotonou, Benin
4- CHU Esquirol, Department of Psychiatry, Limoges, France
5- Department of Neurology, Amitié Hospital, Bangui, Central African Republic
6- Department of Neurology, Brazzaville University Hospital, Brazzaville, Republic of Congo
7- Inserm, U1167, RID-AGE-Risk Factors and Molecular Determinants of Aging-Related Diseases, Lille, France
8- Hospital and University Federation of Adult and Geriatric Psychiatry, Limoges, France
9- Inserm Research Centre U1219 « Bordeaux Population Health », Bordeaux, France
10- Department of Medical Information and Evaluation, Clinical Research and Biostatistic Unit, Limoges University Hospital, Limoges, France
11- King’s College London, Centre for Global Mental Health, Health Service and Population Research Department, De Crespigny Park, London, SE5 8AF, United Kingdom

iii. The corresponding author details

Dr Maëlenn Guerchet, maelenn.guerchet@unilim.fr,

Tel: 0033555435820, fax: 0033555435821

INSERM UMR1094, Tropical Neuroepidemiology
2 rue du Dr Marcland - 87025 Limoges Cedex, France

iv. Abstract, keywords and running tittle

Abstract (249 words)

Objectives: To evaluate the association between neuropsychiatric symptoms and APOE ε4 allele among older people in Central African Republic (CAR) and Republic of Congo (ROC).

Design: Multicenter population-based study following a two-phase design. **Setting**: From 2011 to 2012, rural and urban areas of CAR and ROC.

Participants: People aged 65 and over.

Measurements: Following screening using the Community Screening Interview for Dementia, participants with low cognitive scores (CSI-D≤24.5) underwent clinical assessment. Dementia diagnosis followed the DSM-IV criteria and Peterson's criteria were considered for Mild Cognitive Impairment. Neuropsychiatric symptoms were evaluated through the brief version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q). Blood samples were taken from all consenting participants before APOE genotyping was performed by polymerase chain reaction (PCR). Logistic regression models were used to evaluate the association between the APOE ε4 allele and neuropsychiatric symptoms.

Results: Overall 322 participants had complete information on both neuropsychiatric symptoms and APOE status. The median age was 75.0 years and 81.1% were female. Neuropsychiatric symptoms were reported by 192 participants (59.8%) and at least one APOE ε4 allele was present in 135 (41.9%). APOE ε4 allele was not significantly associated with neuropsychiatric symptoms but showed a trend towards a protective effect in some models.

Conclusion: This study is the first one investigating the association between APOE ε4 and neuropsychiatric symptoms among older people in sub-Saharan Africa. Preliminary findings indicate that the APOE ε4 allele was not associated to neuropsychiatric symptoms. Further research seems however needed to investigate the protective trend found in this study.

Keywords (6): Neuropsychiatric symptoms, Apolipoprotein E, ε4 allele, dementia, cognitive disorders, sub-Saharan Africa

Running title of less than 50 characters:

APOE ε4 and neuropsychiatric symptoms in Africa (47 characters)

v. Main text: 3988 words

Introduction

Apolipoprotein E (APOE) is a glycoprotein involved in the transport and redistribution of lipids in the intravascular and extravascular compartments in the body (Li et al. 1988). Three common alleles of APOE differ by single amino acid variations encoding isoforms ε2, ε3 and ε4. Racial/ethnic differences have been reported in studies regarding the distribution of APOE (Zannis et al. 1993; Schipper 2011) especially in Africa where the greatest genetic diversity is found (Corbo and Scacchi 1999).

The role of APOE in the occurrence of cognitive impairment and/or dementia has been extensively evaluated. To date, APOE is the strongest genetic factor recognized in the onset of cognitive decline and late-onset Alzheimer's disease (AD), particularly in Caucasian populations (Lipnicki et al. 2017; Wisdom et al. 2011; Seripa et al. 2009). However it showed a weaker strength in African populations (Gureje et al. 2006; Hendrie et al. 2014; Chen et al. 2010; Reitz et al. 2013; Guerchet et al. 2009).

Neuropsychiatric symptoms are strongly associated with cognitive disorders among older people (Prince et al. 2015). They have a multifactorial origin involving environmental factors, neurochemical abnormalities, psychiatric history (including premorbid personality), social history (e.g., intellectual achievement and lifelong learning), family history and genetic susceptibility. The prevalence of neuropsychiatric symptoms is high in Central Africa. As previously reported, the prevalence of these symptoms was 63.7% (95% CI: 59.5-67.8) in Central African Republic (CAR) and Republic of Congo (ROC) (Yoro-Zohoun et al. 2018).

Genetic determinants of neuropsychiatric symptoms have been identified in family studies based on the strong association between dementia and neuropsychiatric symptoms among older adults. It was therefore assumed that alleles/genes which increase the risk of cognitive disorders could also be contributing to the occurrence of neuropsychiatric symptoms (Burke et al. 2016; Holmes et al. 1996).

Several studies have thus hypothesized that the ε4 allele of the APOE gene (APOE ε4) may also be associated with the presence of neuropsychiatric symptoms, especially among people with dementia (Borroni et al. 2010; DeMichele-Sweet and Sweet 2010). An underlying hypothesis is that the role of APOE ε4 status on the relationship between cardiovascular risk biomarkers and systemic inflammation can explain its association with neuropsychiatric symptoms (Treiber et al. 2008). However, studies investigating the association between APOE ε4 and neuropsychiatric symptoms have produced inconsistent results (Pritchard et al. 2007; Liu et al. 2002; Lyketos et al. 1997; Panza et al. 2012; Seignourel et al. 2008; Zdanys et al. 2007; Ramachandran et al. 1996; Scarmeas et al. 2002); with studies supporting associations with various neuropsychiatric

symptoms while others found no evidence. According to a study by Pink et al., a significant association was found between APOE ε4 and depression (joint effect HR =2.2; 95% CI: 1.2-3.9) as well as between APOE and apathy (joint effect HR=1.9; 95% CI: 0.9-3.9) (Pink et al. 2015).

Considering the high frequency of APOE ε4 reported in sub-Saharan Africa (SSA) compared to European populations (Tishkoff et al. 2009) and the lack of studies on its association with neuropsychiatric symptoms, the purpose of this study was to evaluate the association between the APOE ε4 allele and neuropsychiatric symptoms among older people living in two countries of Central Africa (Central African Republic (CAR) and Republic of Congo (ROC)).

Methods

✓ *Participants*

Participants aged 65 and above were recruited from the EPIDEMCA programme. This study included the participants assessed for both neuropsychiatric symptoms and APOE genotype.

✓ *Design*

The EPIDEMCA programme is a cross-sectional multicenter study conducted in CAR and ROC from November 2011 to December 2012, as described elsewhere (Guerchet et al. 2014). Four sites were included as one rural and one urban area in each country: the capitals of CAR (Bangui) and ROC (Brazzaville) as urban areas, and Nola in CAR and Gamboma in ROC as rural areas. A door-to-door approach was used in rural areas and a random sampling proportional to the size of each main subdivision of the city was performed in urban sites. The sample size for the dementia prevalence survey was estimated at around 500 participants per site, based on a 5% expected prevalence of dementia and 2% precision.

Participants were evaluated through a two-stage design. In the first stage, sociodemographic, vascular and lifestyle factors were collected, through a standardized structured questionnaire before performing a physical examination. Blood samples were taken at this stage from all consenting participants.

Participants were cognitively screened in the first phase and the cognitive diagnosis was established in the second stage by a neurologist. During this second stage, neuropsychiatric symptoms were evaluated using the brief version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q) (Kaufer et al. 2000).

All assessments were performed in local languages (“Sango” in CAR,” Lari”, “Kituba” and “Lingala” in ROC). To ensure conceptual equivalence from French to local languages, a process of translation and back-translation (following WHO guidelines) was achieved by a group of independent linguistic professionals followed by a consensus between the clinicians and researchers in the study.

✓ ***Measurements***

- **APOE Genotypes**

At the participants' homes, blood samples (20 ml) were collected in two polypropylene EDTA tubes by dedicated nurses. Within hours of blood sampling, the samples were centrifuged, aliquoted and frozen at -20°C or -80°C in a local laboratory to prevent degradation due to high temperatures. Samples were then stored at the Pasteur Institute of Bangui (urban CAR) and the National Laboratory of Public Health in Brazzaville (urban ROC) before dry-ice shipping to the University of Limoges, where the biobank is located. Genomic DNA was extracted from white blood cells using standard procedures in Pasteur Institute (Lille, France). APOE genotyping was performed by the polymerase chain reaction (PCR) as previously described by Lambert et al. (Lambert et al. 1998).

- **Neuropsychiatric assessment**

The brief version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q) was developed to assess twelve neuropsychiatric symptoms among older people: delusions, hallucinations, agitation, depression, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability, aberrant motor behavior, sleep and night-time behavioral disorders and appetite and eating disorders (Kaufer et al. 2000). It is based on an informant interview and assesses neuropsychiatric symptoms over the last 30 days. It measures the severity and distress rating for each of the twelve symptoms. Its original version, the Neuropsychiatric Inventory (NPI), is mainly used to assess Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia (Van der Linde et al. 2013). It has already been used and validated in African populations (Paddick et al. 2015; Baiyewu et al. 2003). The French version of the NPI-Q was used in this study and was translated in local languages relevant to each country ("*Sango*" in CAR, "*Lari*" "*Kituba*" and "*Lingala*" in ROC) (Yoro-Zohoun et al. 2018). To ensure an accurate description of the symptoms, the NPI-Q (validated French version translated into local languages) was performed by trained clinicians with experience of neurological and psychiatric assessments.

- **Cognitive diagnosis**

Cognitive screening of older participants was performed during the first stage of the study using the Community Screening Interview for Dementia (CSI-D) (Hall et al. 1993) and mental state was evaluated through the Geriatric Mental State (GMS) (Copeland et al. 1986). Participants with a low cognitive score at the CSI-D (≤24.5) were subsequently invited to a neurological assessment.

During the second phase, participants underwent other psychometric tests such as the Free and Cued Selective Reminding Test (Grober et al. 1988), Zazzo's cancellation task (Zazzo 1974) and Isaac's Set Test of verbal fluency (Isaacs and Kennie 1973).

Cognitive diagnosis was performed following the DSM-IV-TR criteria for dementia (American Psychiatric Association 2000), Petersen's criteria for Mild Cognitive Impairment (MCI) (Petersen 2004), and clinical criteria proposed by the NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) for AD (Lyketsos et al. 2000). The Clinical Dementia Rating (CDR) scale was used to rate dementia severity (Morris 1993). Medical history, test performances and clinical features were used to differentiate dementia subtypes.

✓ *Covariates*

Sociodemographic variables collected included age, sex, education level and marital status. Education level was dichotomized as "no formal education" and "some formal education (i.e. attended primary school at least)" whilst marital status was also dichotomized into "married/ living as a couple" and "not married" (comprising single, divorced and widowed participants). Vascular and lifestyle factors investigated were smoking status (current smoker or not), frequency of alcohol consumption ("none", "sometimes" or "regularly"), physical activity (yes/no), hypertension (yes/no) and diabetes (yes/no). Participants were considered to have hypertension when they reported taking an antihypertensive drug and/or when systolic blood pressure ≥140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥90 mmHg during the physical assessment (World Health Organization 2013). Similarly, participants were considered diabetic when they reported antidiabetic treatment and/or their glycaemia ≥126 mg/dl if the fasting period > 2 hours or ≥200 mg/dl in non-fasting participants (World Health Organization 2006). Psychological and psychosocial factors were also assessed. The presence of dependent personality disorder was evaluated by the Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (Hyler S 1994), the number of stressful life events recorded according to Persson & Skoog's questionnaire (Persson G and Skoog I 1996) and the presence of psychoactive drug abuse recorded through the GMS assessment (Copeland et al. 1986). In this study we considered that participants had a psychoactive drug abuse if they reported at least one of different drug.

✓ *Statistical analysis*

Data were computerized with Epidata (version 3.1) and statistical analysis was conducted with Stata Software version 14 for Windows (StataCorp LP, College Station, TEXAS).

Qualitative variables were described using numbers and percentages and compared using Chi^2 or Fisher's exact tests depending on theoretical numbers. Quantitative variables were summarized into means (and their standard deviation) or medians (and their interquartile range) and compared using analysis of variance or Kruskall-Wallis tests depending on their distribution.

The analysis was performed with APOE ε4 allele in three categories: no ε4 / heterozygous ε4 (one ε4) / homozygous ε4 (two ε4). We considered that participants had at least one neuropsychiatric symptom when they answered yes to one of the twelve symptoms in the NPI-Q during all the analysis. We explored the association between the APOE ε4 allele and neuropsychiatric symptoms using logistic regression models. Five models were designed, the first one assessing the unadjusted association between APOE ε4 and neuropsychiatric symptoms, and the four following models with stepwise adjustments to potential confounders. These models were fitted using neuropsychiatric symptoms as the dependent variable and age, sex, education level, marital status, cognitive status (categorized as no MCI nor dementia, MCI, and dementia), smoking status, alcohol consumption, hypertension, diabetes, physical activity, dependent personality disorder, number of stressful life events and psychoactive drug abuse as independent variables. Confounders and interactions between independent variables were examined in all the analysis. Odds Ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated. The threshold of significance for p-value was 5%.

✓ ***Ethics***

All the participants and/or their families were informed and gave their consent before their inclusion in the study. The study was approved by the Ministry of Public Health in CAR, the “CERSSA (Comité d’Ethique de la Recherche en Sciences de Santé)” in ROC and the “Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et d’Outre-Mer 4 (CPP-SOOM4)” in France.

Results

✓ ***Study sample***

As illustrated in figure 1, among the 2002 participants of EPIDEMCA study, 775 had CSI-D≤24.5 and were invited to the second phase. Of those, 532 participants were assessed with the NPI-Q and were eligible for this study. However, 432 had blood samples available of whom 110 had missing APOE genotype. Thus, the overall study sample was 322 participants.

✓ ***Participants’ characteristics***

As presented in table 1, 81.1% of the participants were female. Median age was 75.0 [IQR: 69.0-80.0]. Most of them had no formal education (90.6%) and the majority was not married or not living as a couple (74.9%). Slightly more than half of the participants had neither MCI nor dementia after neurological examination (182 participants, i.e. 57.1%), 21.6% (n=69) had MCI and 21.3% (n=68) had dementia. AD was the most common subtype with 52 participants (16.1%) followed by vascular dementia with 7 participants (2.2%). Three participants remained without cognitive diagnosis.

Regarding the overall APOE distribution (table 1), at least one APOE ε3 allele was identified in the majority of participants (277 participants, 86.0%) followed by at least one APOE ε4 allele (135 participants, 41.9%) and at least one APOE ε2 allele (79 participants, 24.5%). Among the 135 (41.9%) APOE ε4 carriers, 18 (5.6%) were ε4 homozygous and 117 (36.3%) were ε4 heterozygous (99 ε3/ε4 and 18 ε2/ε4).

Demographic characteristics (age, sex, marital status, education level and cognitive status) of included (n=322) and excluded (n=210) participants were statistically comparable (table 2).

✓ ***APOE ε4 and neuropsychiatric symptoms***

Overall 192 older adults reported at least one neuropsychiatric symptom, representing a prevalence of neuropsychiatric symptoms of 59.8% (95% CI: 54.4-65.2). Among them, 61.4% were had no ε4 allele, 34.4% were heterozygous ε4 carriers and 4.2% were homozygous ε4 carriers.

Neuropsychiatric symptoms were distributed as follow: depression 39.4% (95% CI: 34.5-45.3), anxiety 26.7% (95% CI: 22.1-31.9), irritability 22.7% (95% CI: 18.1-27.4), sleep and night-time behavioral disorders 16.8% (95% CI: 12.7-20.9), apathy 11.5% (95% CI: 8.0-15.0), appetite and eating disorders 10.2% (95% CI: 6.9-13.5), delusions 9.9% (95% CI: 6.7-13.4), hallucinations 9.6% (95% CI: 6.4-12.9), agitation 7.1% (95% CI: 4.4-10.1), disinhibition 5.3% (95% CI: 2.8-7.8), aberrant motor behavior 4.7% (95% CI: 2.3-7.0), and euphoria 2.8% (95% CI: 0.9-4.6). The distribution of each neuropsychiatric symptoms did not significantly vary with APOE ε4 status, as shown in table 3.

Similarly, the number of neuropsychiatric symptoms did not significantly vary with the presence of the APOE ε4 allele (p=0.56):

- Among participants without APOE ε4 allele, 36.9% had no symptom, 34.2% had one or two neuropsychiatric symptoms and 28.9% had at least three symptoms.
- Of the participants with one allele ε4, 43.6% had any neuropsychiatric symptom, 27.3% reported one or two symptoms and 29.1% presented three symptom or more.
- Among the participants with two allele ε4: 53.0% had no symptom, 23.5% had one or two, and 23.5% had three symptoms and over.

Neuropsychiatric symptoms and APOE ε4 allele were not significantly associated in the unadjusted model (heterozygous OR: 0.7, 95% CI: 0.5-1.2, homozygous OR:0.5, 95% CI: 0.2-1.4). However, a non-significant trend towards a risk reduction for homozygous APOE ε4 allele carriers was detected after adjustment, with a significant effect in model 3 only (OR: 0.3, 95% CI: 0.1-0.9) (table 4).

Discussion

✓ *Main results*

In this study, we aimed at evaluating the association between neuropsychiatric symptoms and the APOE ε4 allele in older populations in CAR and ROC. APOE ε4 was the second most frequent allele after APOE ε3 and was identified in more than 40% of the sample. Among participants with at least one neuropsychiatric symptom, more than half had no ε4 allele and very few were homozygous ε4 carriers. The distribution of each neuropsychiatric symptom did not significantly vary with APOE ε4 status in our sample. Overall, only one model showed a significant association between at least one neuropsychiatric symptom and APOE ε4 allele, the other ones showing a trend towards a protective effect of ε4 in homozygous carriers.

✓ *Comparison with other studies*

The frequency of APOE polymorphism in Humans varies considerably from one population to another (Schipper 2011; Zannis et al. 1993). However it appears that the APOE ε3 allele is often the most frequent one followed by ε4 and then ε2, as also reported in this study (Eisenberg et al. 2010; Corbo and Scacchi 1999; Zekraoui et al. 1997; Zannis et al. 1993; Schipper 2011).

A trend towards a reduction of neuropsychiatric symptoms for APOE ε4 allele carriers was emerging. This result differs from those reported in a large sample of AD patients in the USA (Zdanys et al. 2007). In this cross-sectional study (Zdanys et al. 2007), no significant association was found between any neuropsychiatric symptom and APOE ε4 allele. However, participants included had only AD dementia subtype and the sample size was higher than ours (226 with AD compared to 68 with dementia in our study). Very limited evidence is available at the moment on this specific association between neuropsychiatric symptoms considered together and APOE ε4 allele, which restricts comparisons to other studies. Many studies focused only on specific neuropsychiatric symptoms among older people (Panza et al. 2012). A protective effect of ε4 allele against specific neuropsychiatric symptoms (delirium, hallucinations, anxiety, depression, apathy) or groups of symptoms (affective, psychotic) was reported in various studies although many others have not confirmed it (Panza et al. 2012). The APOE ε4 allele might increase the risk of depression or apathy for people with AD. Additionally, the APOE ε4 allele was not associated with anxiety alone in patients with AD but could be associated with both anxiety and depression. Similar findings were found regarding psychotic symptoms: delusions and/or hallucinations were sometimes associated with APOE ε4 (Panza et al. 2012). A trend towards an association between APOE ε4 and specific neuropsychiatric symptoms was also observed in fitted models only (Zdanys et al. 2007). Indeed, Zdanys et al. reported that the presence of ε4 was significantly associated with psychotic symptoms adjusting for age, sex, education, and Mini Mental State Examination score.

The association between APOE ε4 and neuropsychiatric symptoms could be more complex than one might think, especially due to a high genetic variability observed in Africa regarding APOE distribution (Corbo and Scacchi 1999). Indeed, findings on the association between AD and APOE ε4 are more heterogeneous in SSA (Gureje et al. 2006; Hendrie et al. 2014; Chen et al. 2010; Reitz et al. 2013) with no significant or weaker effect, including in the EPIDEMCA study (Guerchet et al., personal data).

The lack of association between APOE ε4 and neuropsychiatric symptoms in this study could be also explained by the no-significant association between dementia and APOE ε4 in the EPIDEMCA study (Guerchet et al., personal data), suggesting that this might be the same for the association between neuropsychiatric symptoms and APOE ε4.

Furthermore, the data suggest the potential existence of one or more additional genetic susceptibility factors in the APOE sequence, modifying the risk associated with the APOE ε4 allele in the occurrence of AD (Lambert et al. 1998). We can hypothesize that the same is likely to be relevant for the APOE association with neuropsychiatric symptoms. This could partly explain that a significant protective effect of APOE ε4 only appeared under some conditions in our study. We can also hypothesize that our results could be due to chance, particularly due to low statistical power. This might explain the mostly non-significant results in the study. The protective effect of homozygous APOE ε4 allele carriers on neuropsychiatric symptoms in our study could also reflect the distribution of APOE ε4 allele among participants with at least one neuropsychiatric symptom as homozygous ε4 carriers were less represented among older people with at least one neuropsychiatric symptom. Many studies have specifically focused on association between APOE genotypes (rather than allele distribution) and specific neuropsychiatric symptoms as reported in a review (Panza et al. 2012). However, unlike our results, homozygous ε4 participants have often been identified as having a greater risk of developing a neuropsychiatric symptom than homozygous ε3 or heterozygous ε4 carriers (Panza et al. 2012; Michels et al. 2012). Indeed, APOE ε4 homozygous carriers might have a greater amyloid burden than heterozygous carriers, which would increase metabolic differences and impact on the occurrence of non-cognitive symptoms among people with dementia as proposed by Levy et al. (Levy et al. 1999).

The role of APOE in the occurrence of neuropsychiatric symptoms remains unclear due to the inconsistency of study results. Inconsistent evidence and variations in results between studies might reflect differences in methodology (design, population, sample sizes, diagnostic criteria, statistical methods) (Panza et al. 2012). In essence, studies performed to identify the association APOE and neuropsychiatric symptoms were mainly cross-sectional and only a few were longitudinal (Pritchard et al. 2007; Panza et al. 2012; Scarmeas et al. 2002). Also, the

majority of studies focused on AD populations rather than cognitive disorders or dementia (Panza et al. 2012; Persson G and Skoog I 1996; Zdanys et al. 2007). Furthermore, data were mostly available from high-income countries (Panza et al. 2012). Our study expanded to a population including participants with dementia, participants with MCI and participants without dementia nor MCI although our number of participants with dementia was small compared with other studies (Panza et al. 2012). The definition of neuropsychiatric symptoms varies from study to study. While we considered the presence of one of the twelve symptoms from the NPI-Q, most other studies used the score (greater than or equal to 1) of each symptom to define neuropsychiatric symptoms (Zdanys et al. 2007). Moreover, other instruments have been used to evaluate individual neuropsychiatric symptoms (Scarmeas et al. 2002). Depression assessed as an illness and not as a symptom, and the challenges of diagnosing anxiety or differentiate it from depression among people with dementia could also be major limitations to the investigation of the association between depression, anxiety and APOE (Seignourel et al. 2008).

It might be possible that the APOE ε4 allele acts in a different and specific way on each neuropsychiatric symptom assessed alone rather than together, which could also explain the lack of significance of our results. Moreover, as demonstrated for depression, environmental and genetic differences between populations could influence the strength of association between this symptom and APOE ε4 (Jeste et al. 2010). Unfortunately, due to the lack of statistical power, we were not able to investigate the association between the APOE ε4 allele and each neuropsychiatric symptom and are therefore not able to confirm this hypothesis. Additionally, we were unable to explore the influence of the level of severity or subtype of dementia (Monastero et al. 2006) or assess the role of gender for this association, as suggested in some studies (Michels et al. 2012; Müller-Thomsen et al. 2002) .

- ✓ ***Strengths/Limitations***

This study is the first to assess the association between APOE ε4 and neuropsychiatric symptoms among older people in sub-Saharan Africa. Unlike many existing studies on this specific association, it was a population-based study. Its strengths also include a high-quality methodology regarding the assessment of both main measures: APOE genotypes and neuropsychiatric symptoms. Indeed, the NPI is reported among the most widely used instruments (Van der Linde et al. 2013) to assess behavioral and psychological symptoms of dementia. Although not specifically validated in the context of this study, the NPI-Q was previously used in several studies conducted in SSA (Paddick et al. 2015; Baiyewu et al. 2003). In addition to a rigorous translation process, we aimed at limiting possible issues related to the meaning of symptoms by working with experienced clinicians in the field (neurological and

psychiatric assessments) and interviewers fluent in the relevant languages. All the symptoms were described in simple words and using examples to illustrate when necessary. However, we must also acknowledge some limitations. Our findings were mostly non-significant which probably reflects a lack of statistical power to either confirm or refute the link between the APOE ε4 and neuropsychiatric symptoms. This is likely due to the small sample size in our study overall as the sample was derived from participants with low CSI-D cognitive scores and with available APOE genotypes (40% of the EPIDEMCA sample) (Guerchet et al., personal data). The generalizability of our finding is therefore also affected, and results might not be extended to any older population from those countries or sub-Saharan African countries. The specificity of the study population included (i.e. with low cognitive score) could also affect the findings and limit their interpretation. Indeed, the prevalence of neuropsychiatric symptoms in this population might have been overestimated and the strength of the association between APOE ε4 and neuropsychiatric symptoms also affected.

In conclusion, the association between neuropsychiatric symptom and APOE ε4 allele remains unclear and seems complex. The APOE ε4 allele might be protective against neuropsychiatric symptoms among older adults in Central Africa in certain conditions. It is therefore required to perform in-depth research to better examine this relationship in populations from low- and middle- income countries and SSA.

Conflict of Interest declaration: None

Description of authors' roles:

- I. Yoro-Zohoun conducted data analysis and wrote the first draft.
- M. Guerchet, P-M Preux were involved in data analysis and interpretation.
- D. Houinato, P. Nubukpo, J-P Clément, have participated in critical revision of the manuscript for important intellectual content.
- B. Ndamba-Bandzouzi, P. Mbelesso and M. Guerchet supervised the data collection.
- J-F. Dartigues, B. Ndamba-Bandzouzi, and P. Mbelesso were responsible for diagnosing cognitive disorders.
- J-C Lambert supervised the genotyping.
- All authors reviewed the manuscript, provided further contributions and suggestions, and approved the final manuscript.

Acknowledgments

This study was funded by the French National Agency (ANR) through the ANR-09-MNPS-009-01 grant. The authors would like to thank the staffs of Universities of Bangui (Central African Republic) and Marien Ngouabi in Brazzaville (Republic of Congo), Institut Pasteur in Bangui and Laboratoire National de Santé Publique in Brazzaville, Health ministries of the Central African Republic and the Republic of Congo, University of Limoges, Doctoral School of Limoges University and Limousin Regional Council. They also thank all the investigators and the participants to this survey.

vi. References

American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. [online]. Available from: http://behavenet.com/diagnostic-and-statistical-manual-mental-disorders-fourth-edition-text-revision [Accessed March 10, 2016].

Baiyewu, O. et al. (2003). Behavioral and caregiver reaction of dementia as measured by the neuropsychiatric inventory in Nigerian community residents. *International psychogeriatrics / IPA*, 15(4), pp.399–409.

Borroni, B., Costanzi, C. and Padovani, A. (2010). Genetic susceptibility to behavioural and psychological symptoms in Alzheimer disease. *Current Alzheimer Research*, 7(2), pp.158–164.

Burke, S.L. et al. (2016). Neuropsychiatric symptoms and Apolipoprotein E: Associations with eventual Alzheimer's disease development. *Archives of gerontology and geriatrics*, 65, pp.231–238.

Chen, C.-H. et al. (2010). A comparative study to screen dementia and APOE genotypes in an ageing East African population. *Neurobiology of Aging*, 31(5), pp.732–740.

Copeland, J.R., Dewey, M.E. and Griffiths -Jones, H.M. (1986). A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGECAT. *Psychological Medicine*, 16(1), pp.89–99.

Corbo, R.M. and Scacchi, R. (1999). Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Annals of Human Genetics*, 63(Pt 4), pp.301–310.

DeMichele-Sweet, M.A. and Sweet, R.A. (2010). Genetics of Psychosis in Alzheimer Disease: A Review. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 19(3), pp.761–780.

Eisenberg, D.T.A., Kuzawa, C.W. and Hayes, M.G. (2010) . Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: Climate, local adaptations, and evolutionary history. *American Journal of Physical Anthropology*, 143(1), pp.100–111.

Grober, E. et al. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), pp.900–900.

Guerchet, M. et al. (2009). Cognitive impairment and dementia in elderly people living in rural Benin, west Africa. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(1), pp.34–41.

Guerchet, M. et al. (2014). Epidemiology of dementia in Central Africa (EPIDEMCA): protocol for a multicentre population-based study in rural and urban areas of the Central African Republic and the Republic of Congo. *SpringerPlus*, 3(1), p.338.

Gureje, O. et al. (2006). APOE ε4 is Not Associated with Alzheimer's Disease in Elderly Nigerians. *Annals of neurology*, 59(1), pp.182–185.

Hall, K. et al. (1993). The development of a dementia screening interview in two distinct languages. , 3, pp.1–28.

Hendrie, H.C. et al. (2014). APOE ε4 and the risk for Alzheimer disease and cognitive decline in African Americans and Yoruba. *International Psychogeriatrics*, 26(06), pp.977–985.

Holmes, C. et al. (1996). Apolipoprotein E: non-cognitive symptoms and cognitive decline in late onset Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 61(6), pp.580–583.

Hyler S. (1994). *Personality Questionnaire (PDQ-4 +)*. New York State Psychiatric Institute, New York.

Isaacs, B. and Kennie, A.T. (1973). The Set Test as an Aid to the Detection of Dementia in Old People. *The British Journal of Psychiatry*, 123(575), pp.467–470.

Jeste, D., Depp, C. and Vahia, I. (2010). Successful cognitive and emotional aging. *World Psychiatry*, 9(2), pp.78–84.

Kaufer, D.I. et al. (2000). Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(2), pp.233–239.

Lambert, J.C. et al. (1998). A new polymorphism in the APOE promoter associated with risk of developing Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 7(3), pp.533–540.

Levy, M.L. et al. (1999). Apolipoprotein E genotype and noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 45(4), pp.422–425.

Li, W.H. et al. (1988). The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution. *Journal of Lipid Research*, 29(3), pp.245–271.

Lipnicki, D.M. et al. (2017). Age-related cognitive decline and associations with sex, education and apolipoprotein E genotype across ethnocultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study. *PLoS Medicine*, 14(3). [online]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360220/ [Accessed January 23, 2018].

Liu, C.-Y. et al. (2002). Lack of Association between the Apolipoprotein E Genotype and Depression in Alzheimer's Disease , Lack of Association between the Apolipoprotein E Genotype and Depression in Alzheimer's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 15(1), pp.20–23.

Lyketos, C. et al. (1997). Depression, delusions, and hallucinations in Alzheimer's disease: no relationship to apolipoprotein E genotype. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(1), pp.64–67.

Lyketsos, C.G. et al. (2000). Mental and Behavioral Disturbances in Dementia: Findings From the Cache County Study on Memory in Aging. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), pp.708–714.

Michels, A. et al. (2012). Association of Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) Homozygosity with Psychiatric Behavioral Symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(1), pp.25–32.

Monastero, R. et al. (2006). Association between apolipoprotein E ε4 allele and apathy in probable Alzheimer's disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113(1), pp.59–63.

Morris, J.C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), pp.2412–2414.

Müller-Thomsen, T. et al. (2002). Depression in Alzheimer's Disease Might Be Associated with Apolipoprotein E ε4 Allele Frequency in Women but Not in Men. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 14, pp.59–63.

Paddick, S.-M. et al. (2015). The prevalence and burden of behavioural and psychological symptoms of dementia in rural Tanzania. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(8), pp.815–823.

Panza, F. et al. (2012). Apolipoprotein E genotypes and neuropsychiatric symptoms and syndromes in late-onset Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 11(1), pp.87–103.

Persson G and Skoog I. (1996). A prospective population study of psychological risk factors for late onset dementia. , (11), pp.15–22.

Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), pp.183–194.

Pink, A. et al. (2015). Neuropsychiatric symptoms, APOE 4, and the risk of incident dementia: A population-based study. *Neurology*, 84(9), pp.935–943.

Prince, M. et al. (2015). World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.

Pritchard, A.L. et al. (2007). The effect of the apolipoprotein E gene polymorphisms and haplotypes on behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(2), pp.123–126.

Ramachandran, G. et al. (1996). A preliminary study of apolipoprotein E genotype and psychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Neurology*, 47(1), pp.256–259.

Reitz, C. et al. (2013). Variants in the ATP-Binding Cassette Transporter (ABCA7), Apolipoprotein E ϵ4, and the Risk of Late-Onset Alzheimer Disease in African Americans. *JAMA*, 309(14), pp.1483–1492.

Scarmeas, N. et al. (2002). Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology*, 58(8), pp.1182–1188.

Schipper, H.M. (2011). Apolipoprotein E: Implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. *Neurobiology of Aging*, 32(5), pp.778–790.

Seignourel, P.J. et al. (2008). Anxiety in dementia: a critical review. *Clinical psychology review*, 28(7), pp.1071–1082.

Seripa, D. et al. (2009). Non-apolipoprotein E and apolipoprotein E genetics of sporadic Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 8(3), pp.214–236.

Tishkoff, S.A. et al. (2009). The Genetic Structure and History of Africans and African Americans. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5930), pp.1035–1044.

Treiber, K.A. et al. (2008). Vascular Factors and Risk for Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: The Cache County Study. *International psychogeriatrics / IPA*, 20(3), pp.538–553.

Van der Linde, R.M. et al. (2013). Instruments to measure behavioural and psychological symptoms of dementia: changing use over time. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(4), pp.433–435.

Wisdom, N.M., Callahan, J.L. and Hawkins, K.A. (2011). The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 32(1), pp.63–74.

World Health Organization. (2013). *A Global Brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis*. Geneva: World Health Organization. [online]. Available from: WHO/DCO/WHD/2013.2.

World Health Organization. (2006). *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*.

Yoro-Zohoun, I. et al. (2018). Neuropsychiatric symptoms among older adults living in two countries in Central Africa (EPIDEMCA study).

Zannis, V.I., Kardassis, D. and Zanni, E.E. (1993). Genetic Mutations Affecting Human Lipoproteins, Their Receptors, and Their Enzymes. In *Advances in Human Genetics 21*. Springer, Boston, MA, pp. 145–319. [online]. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-3010-7_3 [Accessed July 17, 2018].

Zazzo, R. (1974). *Test des deux barrages.* Neuchatel: Delachaux et Niestlé.

Zdanys, K.F. et al. (2007). Apolipoprotein E epsilon 4 Allele Increases Risk for Psychotic Symptoms in Alzheimer's Disease. *Neuropsychopharmacology*, 32(1), pp.171–179.

Zekraoui, L. et al. (1997). High Frequency of the Apolipoprotein E *4 Allele in African Pygmies and Most of the African Populations in Sub-Saharan Africa. *Human Biology*, 69(4), pp.575–581.

vii. Tables

Table 1: Participants' characteristics according the site, EPIDEMCA, 2011-2012.

Variables	Total sample n=322	Nola (rural CAR) n=44	Bangui (urban CAR) n=71	Gamboma (rural ROC) n=122	Brazzaville (urban ROC) n=85
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Age (years), median [IQR]	75.5 [65.0-99.0]	74.5 [69.0-81.0]	74.0 [69.0-77.0]	75.0 [69.0-80.0]	77.0 [70.0-82.0]
Sex, female	261 (81.1)	40 (90.9)	61 (85.9)	89 (72.9)	71 (83.5)
No formal education	290 (90.6)	40 (90.9)	66 (93.0)	116 (95.1)	68 (80.0)
Not married	241 (74.9)	38 (86.4)	55 (77.5)	86 (70.5)	62 (72.9)
Presence of hypertension	199 (62.4)	16 (36.4)	42 (59.2)	75 (61.5)	66 (77.6)
Presence of diabetes	30 (9.3)	5 (11.4)	2 (2.8)	13 (10.7)	10 (11.7)
No current smoker	253 (78.6)	29 (65.9)	45 (63.4)	103 (84.4)	76 (89.4)
No alcohol consumption	262 (82.9)	32 (72.7)	51 (71.8)	107 (87.7)	72 (84.7)
No physical activity	185 (57.5)	24 (54.5)	44 (62.0)	61 (50.0)	56 (65.9)
Number of stressful psychosocial factors (mean ± SD)	6.3 ± 2.8	7.5 ± 3.0	7.8 ± 3.0	5.9 ± 2.4	4.9 ± 2.2
Presence of dependent personality disorder	70 (21.7)	4 (9.1)	23 (32.4)	22 (18.0)	21 (24.7)
Presence of psychoactive drug abuse	90 (27.9)	27 (61.4)	36 (50.7)	10 (8.2)	17 (20.0)
Cognitive status					
• No MCI nor dementia	182 (57.1)	18 (40.9)	32 (45.7)	83 (68.6)	49 (58.3)
• MCI	69 (21.6)	9 (20.5)	25 (35.7)	21 (17.4)	14 (16.7)
• Dementia	68 (21.3)	17 (38.6)	13 (18.6)	17 (14.0)	21 (25.0)
• Missing data	3	0	1	1	1
APOE genotype					
• ε2/ ε2	9 (2.8)	1 (2.3)	0	3 (2.5)	5 (5.9)
• ε2/ ε3	52 (16.2)	7 (15.9)	13 (18.3)	17 (13.9)	15 (17.7)
• ε2/ ε4	18 (5.6)	1 (2.3)	9 (12.7)	5 (4.1)	3 (3.5)
• ε3/ ε3	126 (39.1)	11 (25.0)	33 (46.5)	53 (43.5)	29 (34.1)
• ε3/ ε4	99 (30.7)	19 (43.2)	12 (16.9)	38 (31.1)	30 (35.3)
• ε4/ ε4	18 (5.6)	5 (11.3)	4 (5.6)	6 (4.9)	3 (3.5)
Allele ε4 distribution					
• No ε4	187 (58.1)	19 (43.2)	46 (64.8)	73 (59.8)	49 (57.7)
• Heterozygous ε4	117 (36.3)	20 (45.4)	21 (29.6)	43 (35.3)	33 (38.8)
• Homozygous ε4	18 (5.6)	5 (11.4)	4 (5.6)	6 (4.9)	3 (3.5)

IQR=interquartile range, SD= standard deviation; CAR=Central African Republic, ROC=Republic of Congo

Table 1 legend: Table 1 shows the included participants' characteristics according the site.

Table 2. Sociodemographic characteristics of 532 eligible participants of the second stage of EPIDEMCA survey with (included) or without APOE genotyping (excluded), EPIDEMCA, 2011-2012.

Variables	Excluded participants in the second stage (n = 210) n (%)	Included participants in the second stage (n = 322) n (%)	p-value	Test statistic	df
Age (years), median [IQR]	76.0 [65.0-99.0]	75.5 [65.0-99.0]	0.36	0.81	1
Sex			0.16	1.19	1
Female	48 (22.9)	61 (18.9)			
Male	162 (77.1)	261 (81.1)			
Education level*			0.07	2.52	1
No formal education	181 (86.2)	290 (90.6)			
Formal education	29 (13.8)	30 (9.4)			
Missing data	0	2			
Marital status			0.16	0.91	1
Not Married	166 (79.1)	243 (75.5)			
Married / living as a couple	44 (20.9)	79 (24.5)			
Cognitive status			0.07	5.19	2
No MCI nor dementia	102 (49.0)	182 (57.1)			
MCI	44 (21.2)	69 (21.6)			
Dementia	62 (29.8)	68 (21.3)			
Missing data	2	3			

IQR=interquartile range, Education level: missing values=2 among included participants*

Table 2 legend: Table 2 shows the characteristics of 532 eligible participants of the second stage of EPIDEMCA survey with (included) or without APOE genotyping (excluded).

Table 3: Distribution of each neuropsychiatric symptoms according to APOE ε4 status, EPIDEMCA, 2011-2012

Neuropsychiatric symptoms	APOE ε4 status			p-value	Test statistic	df
	No ε4	Heterozygous ε4	Homozygous ε4			
Delusions	16 (50.0)	11 (34.4)	5 (15.6)	0.02	7.48	2
Hallucinations	20 (64.5)	9 (29.0)	2 (6.5)	0.65	0.81	2
Agitation	15 (65.2)	6 (26.1)	2 (8.7)	0.53	1.27	2
Depression	75 (59.1)	46 (36.2)	6 (4.7)	0.80	0.42	2
Anxiety	50 (58.1)	29 (33.7)	7 (8.2)	0.44	1.52	2
Euphoria	6 (66.7)	2 (22.2)	1 (11.1)	0.41	1.12	2
Apathy	23 (62.2)	10 (27.0)	4 (10.8)	0.16	3.16	2
Disinhibition	8 (47.1)	8 (47.1)	5 (8.8)	0.52	0.99	2
Aberrant motor behavior	10 (66.7)	4 (26.7)	1 (6.6)	0.59	0.62	2
Irritability	41 (56.2)	27 (37.0)	5 (6.8)	0.81	0.30	2
Sleep and night-time behavior disorders	30 (55.6)	23 (42.6)	1 (1.8)	0.33	2.36	2
Appetite and eating disorders	17 (51.5)	13 (39.4)	3 (9.1)	0.48	1.17	2

Table 3 legend: Table 3 presents the distribution of each neuropsychiatric symptoms according to APOE ε4 status.

Table 4: Association between neuropsychiatric symptoms and APOE ε4 genotype, EPIDEMCA, 2011-2012

	At least one neuropsychiatric symptom		
Models	**OR**	**CI 95%**	**p-value**
APOE ε4 allele in Model 1 (At least one neuropsychiatric symptom and APOE ε4)			
Heterozygous/None ε4	0.7	0.5-1.2	0.24
Homozygous/None ε4	0.5	0.2-1.4	0.19
APOE ε4 allele in Model 2 (Model 1 + age, gender, education level, marital status)			
Heterozygous/None ε4	0.6	0.4-1.0	0.08
Homozygous/None ε4	0.4	0.1-1.3	0.13
APOE ε4 allele in Model 3 (Model 2 + cognitive status)			
Heterozygous/None ε4	0.6	0.4-1.1	0.09
Homozygous/None ε4	**0.3**	**0.1-0.9**	**0.04**
APOE ε4 allele in Model 4 (Model 3 + smoking status, alcohol consumption, hypertension, diabetes, physical activity)			
Heterozygous/None ε4	0.6	0.33-1.0	0.06
Homozygous/None ε4	0.3	0.1-1.1	0.08
APOE ε4 allele in Model 5 (Model 4 + number of stressful life events, dependent personality disorder, psychoactive drug abuse)			
Heterozygous/None ε4	0.7	0.4-1.2	0.17
Homozygous/None ε4	0.3	0.1-1.1	0.07

Table 4 legend: Table 4 presents the association between neuropsychiatric symptoms and genotype of APOE ε4 without and with some adjusted models.

Figure legends:

Figure 1 present the flow chart of the EPIDEMCA study including selection of the study sample.

Figure 1. Flow chart of the EPIDEMCA study including selection of the study sample, EPIDEMCA 2011-2012

Legend: CAR= Central African Republic, ROC= Republic of Congo, NPI=Neuropsychiatric Inventory, R=rural, U=urban, CSI-D= Community Screening Interview for Dementia

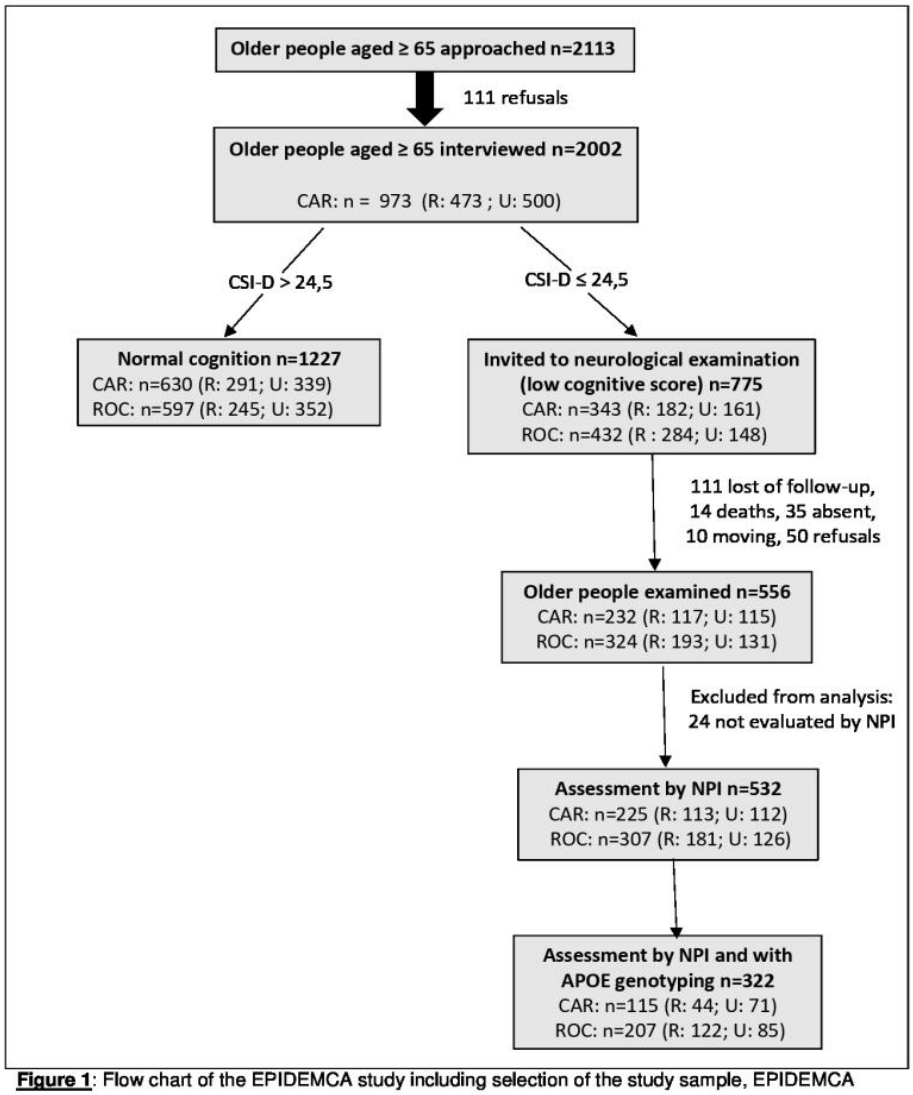


Figure 1: Flow chart of the EPIDEMCA study including selection of the study sample, EPIDEMCA 2011-2012, CAR= Central African Republic, ROC= Republic of Congo, NPI=Neuropsychiatric Inventory, R=rural, U=urban, CSI-D= Community Screening Interview for Dementia

IV.2.5. Conclusion de l'étude 2

Cette étude est la première à s'intéresser à l'association entre l'APOE ε4 et les troubles du comportement en Afrique Centrale. L'APOE ε4 n'était pas significativement associée à la présence de troubles du comportement dans cette population même si une tendance protectrice a été identifiée dans des modèles ajustés. Ces résultats soulèvent la question de la complexité de cette association.

Nous espérons donc que les résultats de ce travail serviront de préliminaires à d'autres travaux sur l'association entre les troubles du comportement et l'APOE ε4 en Afrique.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.3. Etude 3 : Mortalité, déclin cognitif et troubles du comportement en République du Congo

L'étude 3 de notre thèse porte sur la mortalité, le déclin cognitif et les troubles du comportement ainsi que les facteurs associés à la mortalité à deux ans des sujets âgés avec ou sans troubles du comportement. Il s'agissait d'une étude longitudinale observationnelle ayant deux objectifs : évaluer l'association entre les troubles du comportement et la mortalité et les facteurs associés à la mortalité à deux ans et ensuite évaluer l'association entre les troubles du comportement et le déclin cognitif.

Dans cette partie, nous présenterons dans un premier temps les résultats des données sur la mortalité (à deux et trois ans) puis dans un second temps les données sur le déclin cognitif (à deux et trois ans).

IV.3.1. Présentation de l'étude 3

L'étude de l'association entre les troubles du comportement et la mortalité a été réalisée à deux ans et à trois ans en partant des 532 sujets âgés avec NPI-Q identifiés dans le programme EPIDEMCA. Parmi ces 532 sujets, il y avait 225 sujets de la RCA et 307 sujets du Congo. Le programme EPIDEMCA-FU ayant été réalisé uniquement au Congo, la taille de notre échantillon était de 307 sujets attendus au Congo. Comme le montre la figure 25, parmi ces 307 sujets éligibles à la réalisation de notre étude, le statut vital à deux ans a pu être recueilli chez la majorité. Parmi les participants perdus de vue, il y avait seulement 9 dont le statut vital à deux ans était inconnu et qui ont été exclus de l'étude de la mortalité à deux ans à Gamboma et Brazzaville. L'échantillon total pour l'étude de la mortalité à deux ans était donc de 298 sujets âgés. Pour l'étude du lien entre les troubles du comportement et la mortalité à trois ans à Brazzaville, seuls 119 sujets âgés ont été inclus du fait de 7 perdus de vue sans information sur le statut vital à trois ans (figure 25).

L'étude de l'association entre les troubles du comportement et le déclin cognitif a été réalisé à deux et trois ans. Parmi les 307 sujets éligibles identifiés au Congo dans EPIDEMCA, plus de la moitié (163) ont été exclus de l'analyse pour diverses raisons : absence de données complètes sur le diagnostic cognitif initial au départ ou à deux ans, diagnostic initial de démence et perte de vue comme l'indique le diagramme de flux de l'étude portant sur le déclin cognitif illustré par la figure 25. L'échantillon total inclus pour l'analyse du déclin cognitif et des troubles du comportement était donc de 144 sujets âgés dont 81 à Gamboma et 63 à Brazzaville.

Dans le cadre de l'étude sur le déclin cognitif à trois ans, parmi les 126 sujets éligibles de Brazzaville, plus de la moitié (66) ont été exclus de l'analyse pour diverses raisons : absence de données complètes sur le diagnostic cognitif initial ou à trois ans, diagnostic initial de démence et perte de vue comme l'illustre la figure 25. L'échantillon total inclus pour l'analyse du déclin cognitif et des troubles du comportement était donc de 60 sujets à Brazzaville.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

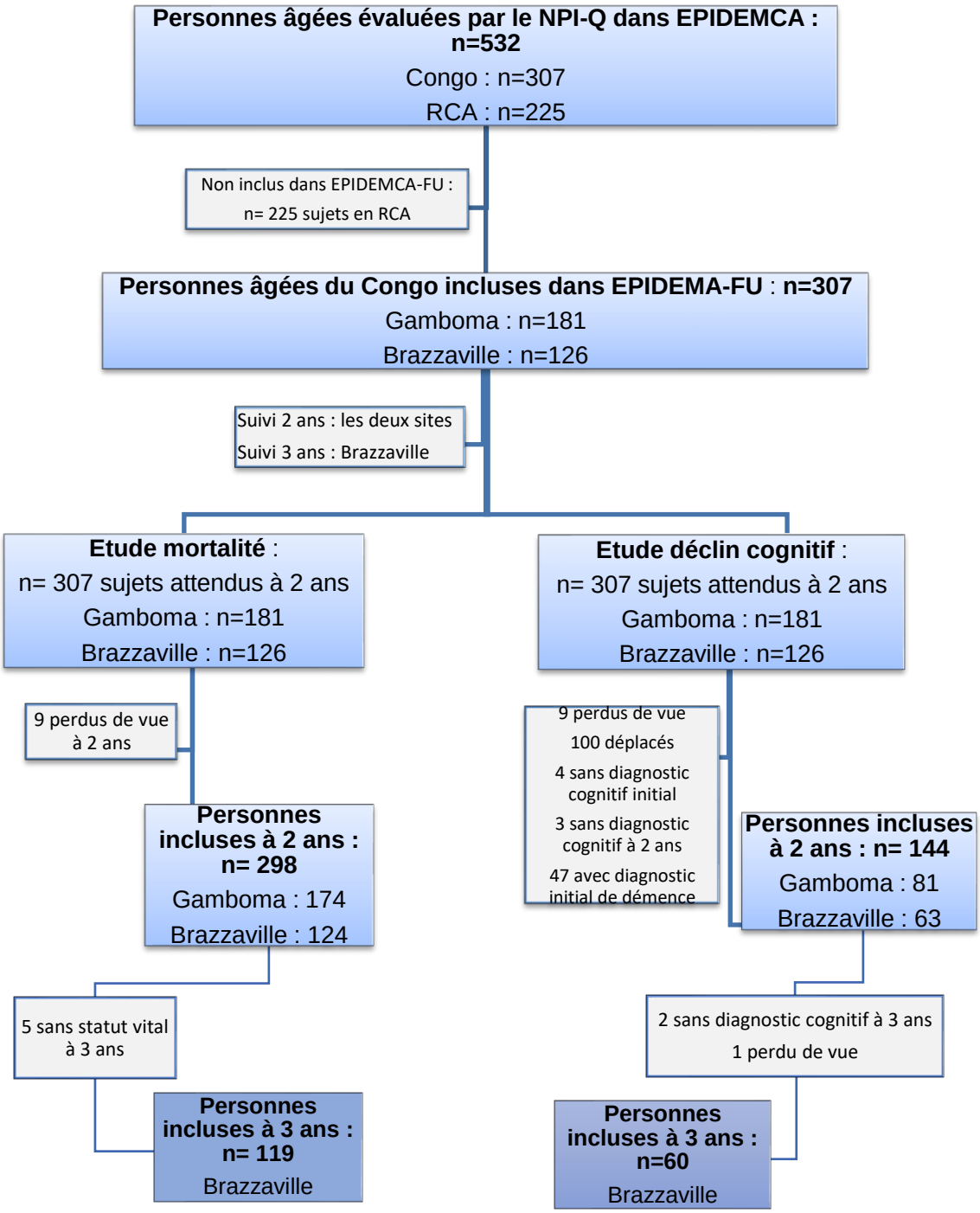


Figure 24. Diagramme de flux des sujets inclus dans l'étude sur les troubles du comportement des sujets âgés, la mortalité et le déclin cognitif à deux et trois ans, EPIDEMCA-FU, 2012-2015

IV.3.2. Valorisation de l'étude 3

Les résultats de l'étude 3 n'ont pas encore été valorisés à travers des communications. La rédaction d'un article sur les troubles du comportement, la mortalité et le déclin cognitif des sujets âgés est en cours.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.3.3. Etude 3 Partie 1 : Mortalité et troubles du comportement

- **Mortalité à deux ans et troubles du comportement**
  - ***Description de la population d'étude***

Il n'y avait pas de différence significative entre l'âge, le sexe, le statut marital et le niveau d'éducation des 307 sujets attendus inclus ou non. Le tableau 21 présente ces caractéristiques sociodémographiques ainsi que le statut cognitif de ces sujets inclus ou non dans l'étude sur les troubles du comportement et la mortalité à deux ans.

Parmi les 298 sujets inclus dans l'étude de la mortalité à deux ans des sujets avec ou sans troubles du comportement, il y avait 174 sujets de Gamboma et 124 sujets de Brazzaville. Il existait une prédominance féminine avec 230 sujets de sexe féminin (77,2%). Plus de la moitié de la population (61,2%) avait un statut cognitif indemne de MCI ou de démence (tableau 21). Près de la moitié des sujets avaient au moins un trouble du comportement (140 sujets soit 47,0%). Parmi les 140 sujets âgés inclus avec au moins un trouble du comportement, il y avait 71 (23,8%) avec un ou deux troubles du comportement et 69 (23,2%) avec plus de trois troubles du comportement.

Les tableaux 22 et 23 présentent respectivement les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets inclus dans cette étude en fonction du site et du statut vital après deux ans de suivi.

Tableau 21 : Caractéristiques sociodémographiques et statut cognitif des participants inclus ou non dans l'étude portant sur la mortalité à deux ans des sujets âgés, EPIDEMCA-FU 2012-2015

	Etude de la mortalité à 2 ans		
	Sujets inclus (N = 298)	**Sujets non inclus (N=9)**	
Variables	**n (%) ou médiane [IQR]**	**n (%) ou médiane [IQR]**	**p**
Age (années), médiane [IQR]	76,0 [70,0-82,0]	78,0 [69,0-80,0]	0,81
Sexe féminin, n (%)	230 (77,2)	6 (66,7)	0,43
Sujets non scolarisés, n (%)	264 (88,9)	7 (77,8)	0,27
Sujets en couple, n (%)	222 (74,7)	6 (66,7)	0,69
Site, n (%)			
Gamboma	174 (58,4)	7 (77,8)	
Brazzaville	124 (41,6)	2 (22,2)	0,20
Statut cognitif, n (%)			
Sans MCI ni démence	180 (61,2)	9 (100,0)	
MCI	52 (17,7)	0 (0,0)	0,07
Démence	62 (21,1)	0 (0,0)	
Données manquantes	4		

Légende : IQR=intervalle interquartile, MCI=Mild Cognitive Impairment, n=fréquence

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 22 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets inclus dans l'étude de la mortalité à deux ans des sujets âgés en fonction du site, EPIDEMCA-FU 2012-2015

Caractéristiques	Gamboma (N=174) n (%) ou médiane [IQR]	Brazzaville (N=124) n (%) ou médiane [IQR]	p
Age (années), médiane [IQR]	76 [70-80]	76 [70-82]	0,37
Sexe féminin, n (%)	132 (75,9)	98 (79,0)	0,52
Sujets non scolarisés, n (%)	167 (96,0)	97 (78,2)	< 0,01
Sujets en couple, n (%)	127 (73,0)	95 (76,6)	0,53
Présence de liens amicaux, n (%)	120 (69,0)	69 (55,6)	0,01
Antécédent d'accident vasculaire cérébral, n (%)	170 (97,7)	112 (90,3)	<0,01
Dénutrition, n (%)	88 (50,6)	30 (24,2)	< 0,01
Présence d'hypertension artérielle, n (%)	106 (61,0)	94 (75,8)	<0,01
Diabète, n (%)	18 (10,3)	13 (10,5)	0,95
Aucune consommation de tabac, n (%)	143 (82,2)	98 (79,0)	0,04
Aucune consommation d'alcool, n (%)	155 (89,1)	103 (83,1)	0,56
Audition normale, n (%)	130 (74,7)	97 (78,2)	0,77
Vision normale, n (%)	51 (29,3)	31 (25,0)	0,72
Difficultés à manger à sa faim	50 (28,7)	29 (23,4)	0,36
Présence de handicap physique, n (%)	43 (24,7)	52 (41,9)	<0,01
Présence de personnalité dépendante, n (%)	36 (20,7)	31 (25,0)	0,36
Abus de substances psychoactives, n (%)	16 (9,2)	26 (21,0)	0,01
Score d'indice du bonheur, médiane [IQR]	9 [7-10]	8 [8-10]	0,29
Nombre d'évènements stressants de la vie entière, médiane [IQR]	6 [4-8]	5 [3-6]	<0,01
Statut cognitif, n (%)			
Sans MCI ni démence	113 (65,7)	67 (54,9)	0,08
MCI	30 (17,4)	22 (18,0)	
Démences	29 (16,9)	33 (27,1)	
Données manquantes	2	2	
Sévérité de la démence, n (%)			
Léger	15 (51,7)	18 (54,5)	0,44
Modéré	5 (17,3)	3 (9,1)	
Sévère	9 (31,0)	12 (36,4)	

Légende : IQR=intervalle interquartile, MCI=Mild Cognitive Impairment, n=fréquence

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 23 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets inclus en fonction du statut vital à deux ans, EPIDEMCA-FU 2012-2015

	Statut vital à 2 ans (N=298)		
	Vivants (N=251)	Décédés (N=47)	
Caractéristiques	**n (%) ou médiane [IQR]**	**n (%) ou médiane [IQR]**	**p**
Sexe féminin, n (%)	199 (79,2)	31 (65,9)	0,05
Age (années), médiane [IQR]	75 [70-80]	82 [73-86]	<0,01
Sujets non scolarisés, n (%)	227 (90,4)	37 (78,7)	0,07
Sujets en couple, n (%)	187 (74,5)	35 (74,5)	0,82
Liens amicaux, n (%)	167 (66,5)	22 (46,8)	0,01
Antécédent d'accident vasculaire cérébral, n (%)	238 (94,8)	44 (93,6)	0,81
Dénutrition, n (%)	97 (38,6)	21 (44,7)	0,04
Hypertension artérielle, n (%)	175 (69,7)	25 (53,2)	0,03
Diabète, n (%)	22 (8,8)	9 (19,1)	0,06
Pas de consommation de tabac, n (%)	200 (79,7)	41 (87,2)	0,34
Pas de consommation d'alcool, n (%)	217 (86,4)	41 (87,2)	0,49
Audition normale, n (%)	194 (77,3)	33 (70,2)	0,37
Vision normale, n (%)	73 (29,1)	9 (19,1)	0,13
Difficultés à manger à sa faim, n (%)	55 (21,9)	12 (25,5)	0,45
Handicap physique, n (%)	76 (30,3)	19 (40,4)	0,20
Personnalité dépendante, n (%)	55 (21,9)	12 (25,5)	0,45
Abus de substances psychoactives, n (%)	33 (13,1)	9 (19,1)	0,26
Score d'indice du bonheur, n (%)	8 [8-10]	8 [7-10]	0,16
Nombre d'évènements stressants de la vie entière, médiane [IQR]	6 [4-7]	5 [3-7]	0,68
Statut cognitif, n (%)			
Sans MCI ni démence	161 (65,2)	19 (40,4)	<0,01
MCI	46 (18,6)	6 (12,8)	
Démences	40 (16,2)	22 (46,8)	
Données manquantes	4	0	
Sévérité de la démence, n (%)			
Léger	27 (67,5)	6 (27,3)	<0,01
Modéré	6 (15,0)	2 (9,1)	
Sévère	7 (17,5)	14 (63,6)	

Légende : IQR=intervalle interquartile, MCI=Mild Cognitive Impairment, n=fréquence

Licence CC BY-NC-ND 3.0

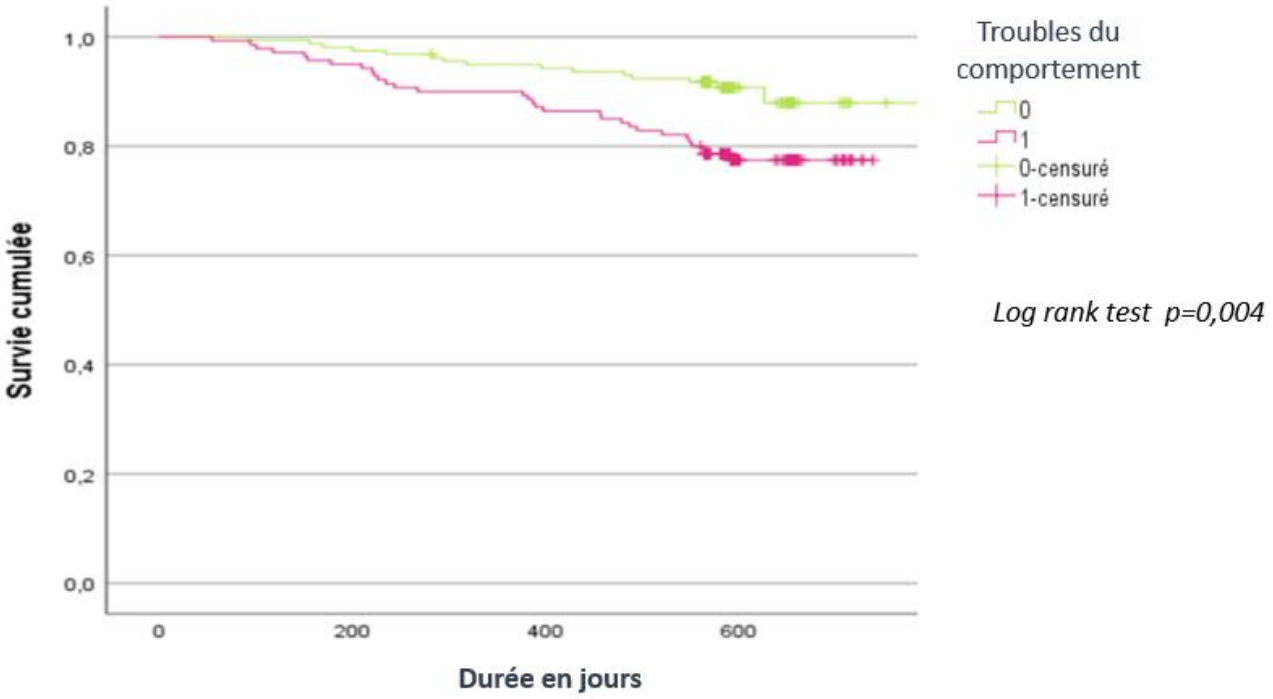
- ***Principaux résultats***

Sur les 298 participants de l'étude, il y avait 47 décès au total à deux ans (15,8%).

Il y avait une différence significative entre la courbe de survie à deux ans des sujets présentant ou non des troubles du comportement (figure 26).

Dans l'analyse univariée réalisée avec le modèle de Cox, la présence de troubles du comportement était associée à la mortalité à deux ans des sujets âgés (HR = 2,41 ; $IC_{95\%}$: 1,30-4,48, p<0,01). La présence de troubles du comportement a également été associée à la mortalité à deux ans lorsqu'elle est ajustée sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation (Hazard ratio ajusté : HRa = 2,19 ; $IC_{95\%}$: 1,16-4,12, p=0,01).

Après analyse multivariée, les facteurs associés à la mortalité à deux ans étaient la présence de diabète et les démences. Les troubles du comportement n'étaient pas associés à la mortalité à deux ans dans ce modèle (tableau 24).



Troubles du comportement	N total	Nombre d'événements	Censuré	
			N	Pourcentage
0	158	16	142	89,9%
1	140	31	109	77,9%
Global	298	47	251	84,2%

Figure 25. Courbe de survie de la mortalité à deux ans des sujets âgés avec ou sans troubles du comportement au Congo, EPIDEMCA-FU 2012-2015

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 24 : Facteurs associés à la mortalité à deux ans des sujets âgés en Afrique Centrale, EPIDEMCA-FU 2012-2015

	Modèle initial			Modèle final		
Variables	**HR**	**$IC_{95\%}$**	**p**	**HRa***	**$IC_{95\%}$**	**p**
Age	1,07	1,03-1,10	<0,01			
Sexe Féminin/Masculin	0,60	0,32-1,11	0,10			
Site Gamboma/Brazzaville	1,68	0,93-3,02	0,08			
Scolarisés/non scolarisés	1,76	0,82-3,78	0,14			
Liens amicaux	0,48	0,25-0,87	0,01			
Consommation de tabac	0,67	0,38-1,17	0,16			
Vision normale	0,60	0,35-1,02	0,06			
Nombre d'évènements stressants de la vie entière	0,89	0,78-1,02	0,10			
Score d'indice du bonheur	0,90	0,79-1,03	0,14			
Diabète	2,17	1,04-4,59	0,03	2,49	1,12-5,56	0,02
Troubles du comportement Oui/non	2,41	1,30-4,48	<0,01			
Statut cognitif						
MCI/Sans MCI ni démence	0,87	0,32-2,33	0,78	0,57	0,16-1,97	0,37
Démences / Sans MCI ni démence	3,97	2,15-7,35	<0,01	2,61	1,20-5,60	0,01

Légende : HR=Hazard ratio, HRa= Hazard ratio ajusté sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, MCI=Mild cognitive impairment*

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Mortalité à trois ans et troubles du comportement**
  - ***Description de la population d'étude***

Parmi les sujets inclus et décédés après trois ans de suivi, il y avait significativement moins de sujets de sexe féminin, plus de sujets indemnes de MCI ou de démence et moins de personnes au stade léger de démence.

Les caractéristiques sociodémographiques et le statut cognitif des participants inclus ou non dans l'étude, ainsi que ces caractéristiques chez les sujets inclus en fonction du statut cognitif sont présentées dans **l'annexe 2.**

Les principaux résultats de l'étude sur la mortalité à trois ans des sujets avec ou sans troubles du comportement étaient les suivants :

- Au total parmi les 119 sujets inclus, 36 (30,2%) participants sont décédés à trois ans.
- Il n'y avait pas de différence significative entre la courbe de survie à trois ans, que les sujets aient présenté ou non de troubles du comportement (p=0,38).
- La présence de troubles du comportement n'était significativement pas associée à la mortalité à 3 ans des sujets âgés en Afrique Centrale ni en analyse univariée (HR =1,36 ; $IC_{95\%}$: 0,67-2,78, p=0,38) ni dans un modèle ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation et le sexe (HRa = 1,42 ; $IC_{95\%}$: 0,68-2,95, p=0,93).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.3.4. Etude 3 Partie 2 : Déclin cognitif et troubles du comportement

- **Déclin cognitif à deux ans et troubles du comportement**
  - ***Description de la population***

Les sujets inclus dans cette étude étaient essentiellement indemnes de MCI ou de démences (109 sujets sur 144 au total). Leur âge médian était de 76,0 ans [70,0-81,0]. Ils étaient non scolarisés et en couple dans la majorité des cas.

Le tableau 25 montre les caractéristiques sociodémographiques et le statut cognitif des 307 sujets attendus inclus ou non dans cette étude.

Tableau 25 : Caractéristiques sociodémographiques et statut cognitif des sujets congolais inclus ou non dans l'étude sur le déclin cognitif à deux ans, EPIDEMCA-FU, 2012-2015

	Etude du déclin cognitif à 2 ans		
Variables	**Sujets inclus (N = 144)** n (%) ou médiane [IQR]	**Sujets non inclus (N=163)** n (%) ou médiane [IQR]	**p**
Age (années), médiane [IQR]	76 [70-81]	76 [70-82]	0,55
Sexe féminin, n (%)	109 (75,7)	127 (77,9)	0,64
Non scolarisés, n (%)	127 (88,2)	144 (88,3)	0,22
Sujets en couple, n (%)	105 (72,9)	123 (75,5)	0,54
Site, n (%)			
Gamboma	81 (56,3)	100 (61,4)	
Brazzaville	63 (43,7)	63 (38,6)	0,36
Statut cognitif, n (%)			
Sans MCI ni démence	109 (75,7)	80 (50,3)	
MCI	35 (18,3)	17 (10,7)	<0,01
Démence	0 (0,0)	62 (39,0)	
Données manquantes	0	4	

Légende : IQR=intervalle interquartile, MCI=Mild Cognitive Impairment, n=fréquence

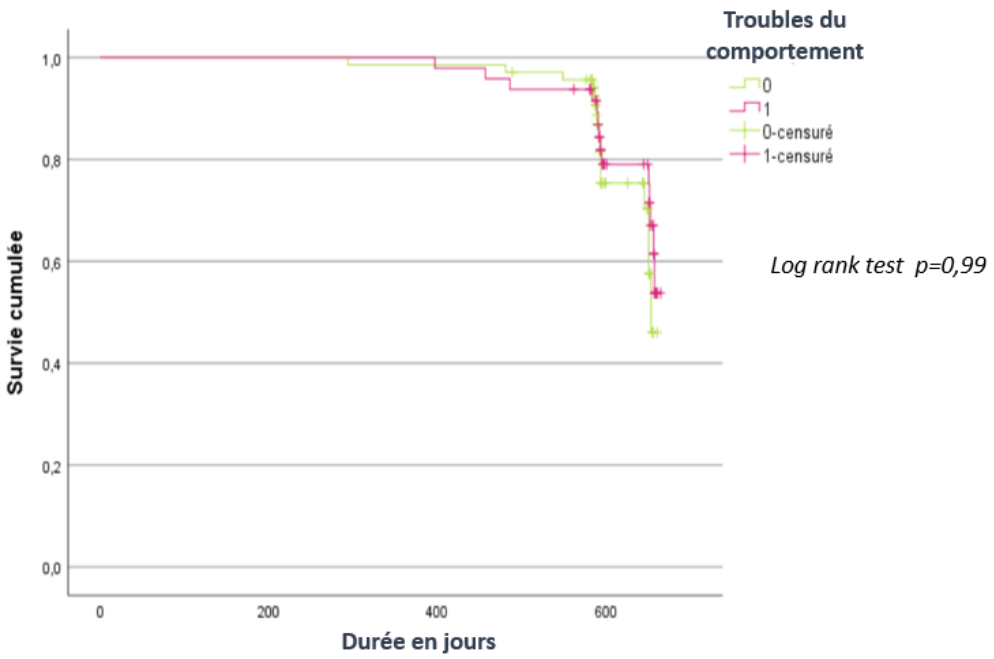
  - ***Principaux résultats***

Au total 35 sujets (24,3%) ont présenté un déclin cognitif à deux ans parmi les 144 participants inclus dans l'étude.

Il n'y avait pas de différence significative des courbes de survenue de déclin cognitif à deux ans entre les sujets avec ou sans troubles du comportement (figure 27).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les troubles du comportement n'étaient pas associés au déclin cognitif à deux ans des sujets âgés sans ajustement (sHR=0,99 ; $IC_{95\%}$: 0,51-1,91, p=0,98) ni dans un modèle ajusté sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation : sHR ajusté (sHRa)=0,97 ; $IC_{95\%}$: 0,48-1,98, p=0,94).



Trouble du comportement	N total	Nombre d'évènements
0	75	17
1	55	18

Figure 26. Courbes de survie du déclin cognitif à deux ans des sujets âgés avec ou sans troubles du comportement au Congo, EPIDEMCA-FU, 2012-2015

- **Déclin cognitif à trois ans et troubles du comportement**

Les sujets inclus dans cette étude étaient dans la majorité des cas indemnes de MCI ou de démences (45 sujets sur 60 soit 75 % de la population inclue). Leur âge médian était de 75,0 ans [69,5-80,5].

Au total 9 (15,0%) sujets ont présenté un déclin cognitif à trois ans parmi les 60 participants à Brazzaville.

Les troubles du comportement n'étaient pas associés au déclin cognitif à trois ans des sujets âgés sans ajustement (sHR=0,64 ; $IC_{95\%}$: 0,18-2,28, p=0,50) ni dans un modèle ajusté sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation (sHRa=0,60 ; $IC_{95\%}$: 0,15-2,34, p=0,47).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.3.5. Conclusion de l’étude 3

L’étude 3 portant sur la relation entre les troubles du comportement, la mortalité et le déclin cognitif a permis de confirmer que la mortalité était associée en analyse univariée aux troubles du comportement à deux ans et non à trois ans mais également d’identifier que le déclin cognitif n’était pas associé aux troubles du comportement à deux ou trois ans.

Cette étude réalisée sur les sous-groupes de personnes avec des scores cognitifs faibles et ayant été évalués par le NPI-Q manque certainement de puissance statistique du fait des échantillons réduits dans les études. Il serait souhaitable que des études avec de plus grandes populations soient réalisées pour confirmer ou infirmer ces résultats.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Chapitre V. Discussion

Nos travaux de recherche menés dans le cadre de cette thèse avaient pour objectif général de contribuer à une meilleure connaissance des troubles du comportement en RCA et au Congo, à travers trois objectifs spécifiques. Pour répondre à ces objectifs spécifiques, trois études ont ainsi été réalisées et ont permis d'atteindre les objectifs de la thèse et ainsi d'apporter des connaissances sur les troubles du comportement en Afrique Centrale.

Dans ce chapitre, nous rappellerons dans un premier temps brièvement les différents résultats que nous avons obtenus, puis nous discuterons ces résultats et des choix méthodologiques faits pendant la thèse, avant de présenter les forces et les limites de nos travaux. La dernière partie de ce chapitre sera consacrée aux perspectives de nos travaux.

V.1. Synthèse des principaux résultats

- **Etude 1 :** Prévalence, gravité, retentissement et facteurs associés des troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale

La première étude de notre thèse a été consacrée à la description des troubles du comportement de façon générale. Dans cette étude, près des deux-tiers des participants avait des troubles du comportement (prévalence : 63,7%, $IC_{95\%}$: 59,5-67,8). Selon le statut cognitif, une différence statistiquement significative a été retrouvée entre la prévalence des troubles du comportement chez les sujets présentant un statut cognitif sans MCI ni démence, un MCI et une démence avec notamment une augmentation de la prévalence avec la détérioration cognitive. La prévalence des troubles du comportement était plus élevée aux stades sévères qu'aux stades modérés et légers de la démence.

Les troubles du comportement les plus fréquents étaient la dépression, l'anxiété et l'irritabilité quel que soit le statut cognitif. Les troubles du comportement étaient plus fréquents en RCA (à Nola et à Bangui), par rapport au Congo (à Gamboma et à Brazzaville).

Les scores globaux de gravité et de retentissement étaient plus élevés au Congo qu'en RCA. Ces scores étaient fortement corrélés entre eux et augmentaient de façon statistiquement significative avec le nombre de troubles du comportement, le statut cognitif et le degré de sévérité des démences.

Le site, l'audition normale et les liens amicaux dans la communauté ont été identifiés comme des facteurs potentiellement protecteurs des troubles du comportement. Au niveau du site, le risque de développer des troubles du comportement était plus faible au Congo qu'en RCA.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les différents troubles du comportement associés aux démences étaient le délire, la dépression, la désinhibition, l'apathie et le comportement moteur aberrant.

- **Etude 2 :** Apolipoprotéine E et troubles du comportement en Afrique Centrale

Cette étude a permis de montrer que les troubles du comportement n'étaient pas associés à l'allèle ε4 de l'APOE. Une tendance vers une protection des troubles du comportement chez les porteurs homozygotes de l'APOE ε4 ainsi qu'une tendance protectrice dans certains modèles ajustés a été identifiée.

- **Etude 3 :** Mortalité, déclin cognitif et troubles du comportement en République du Congo

La troisième étude a permis de retrouver que la présence de troubles du comportement était associée à la mortalité à deux ans des sujets âgés alors qu'il n'y avait pas d'association entre les troubles du comportement et le déclin cognitif à deux ans. A trois ans, les troubles du comportement n'étaient associés ni à la mortalité ni au déclin cognitif des sujets âgés.

V.2. Discussion générale

V.2.1. Discussion des principaux résultats

V.2.1.1. Prévalence des troubles du comportement et symptômes fréquents

La prévalence des troubles du comportement était forte dans notre échantillon. Dans cette partie, nous comparerons nos résultats aux données de l'ASS et aux autres données de la littérature.

- ✓ **Comparaison aux données africaines sub-sahariennes**

La comparaison de la prévalence globale des troubles du comportement chez les sujets âgés avec d'autres études de l'ASS est limitée.

A notre connaissance, les seules données rapportant la prévalence globale des troubles du comportement chez les personnes âgées dans les PRFI sont celles de Ferri et al., publiées en 2004 dont les résultats sont proches des nôtres (174). Dans cette étude multicentrique réalisée en population générale dans 17 PRFI dont le Nigéria comme seul pays africain, la prévalence globale des troubles du comportement était de 70,9% (contre 63,7% dans notre étude). Cette comparaison est toutefois limitée du fait qu'il s'agit pour l'étude de Ferri et al., d'une prévalence globale de 17 pays dont un seul pays africain alors que dans notre étude il y avait seulement 2 pays (et uniquement africains). L'étude de Ferri et al. a également été réalisée en une phase selon l'algorithme du groupe de recherche sur les démences 10/66 alors que notre étude a été réalisée en deux phases. Du fait de cette différence, la prévalence issue de notre étude est donc certainement moins globalisante que celle issue de l'étude de Ferri et al.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les précédentes études réalisées en population générale en ASS (au Nigéria et en Tanzanie) ont rapporté les prévalences des troubles du comportement en fonction du statut cognitif des personnes âgées et non de façon globale comme dans nos travaux (7,8). En tenant compte des prévalences des troubles du comportement selon le statut cognitif, la prévalence évaluée chez les personnes avec démence dans notre thèse, est proche de celles rapportées précédemment au Nigéria (79,4% contre 89,9% dans notre étude) et en Tanzanie (88,4% versus 89,9% dans notre étude) (7,8).

En comparant les symptômes fréquents identifiés dans notre étude, nos résultats présentent des similarités par rapport à ceux rapportés en population générale chez les sujets âgés au Nigéria en 2012 et en Tanzanie en 2015 (7,8).

D'après l'étude réalisée par Baiyewu et al. (7) , la dépression était également le symptôme le plus fréquent dans le MCI et les démences, comme souligné dans nos travaux. Néanmoins, dans cette étude, la prévalence de la dépression variait très peu entre ces deux statuts cognitifs et était plus faible comparativement à notre étude. Cette prévalence était de 45,3% dans le MCI et de 44,1% dans les démences (contre respectivement 54,8% et 60,7% dans nos travaux). Dans cette étude (7), les autres symptômes les plus fréquents étaient différents de nos résultats. Il s'agissait de l'apathie et des troubles de l'appétit chez les sujets avec MCI ou avec démences, alors que chez les sujets normaux, les troubles du sommeil étaient le symptôme le plus fréquent. Toutefois, nous interprétons ces différences avec réserve. En effet, il s'agissait d'une étude réalisée uniquement en zone urbaine sur un échantillon plus faible de personnes âgées (n=108 contre 532 dans la nôtre), avec un diagnostic de démence fait selon les critères de la 3ème version révisée du Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders (DSM-III-R) et de la 10ème version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10).

L'inclusion des sujets à la deuxième phase a été également différente comparativement à notre étude (7). La définition du seuil de performance au CSI-D a été basée à la fois sur le score informant et le score cognitif alors que dans notre étude, seul le score cognitif a été utilisé. A l'aide du CSI-D, ces sujets ont été classés en performance cognitive bonne, intermédiaire et mauvaise. A la deuxième phase, tous les sujets de cette étude ayant une performance mauvaise, 75% des sujets ayant une performance intermédiaire et 5% des sujets avec une bonne performance au CSI-D ont été inclus (7). Notre étude a inclus uniquement les sujets avec une performance cognitive faible à la deuxième phase. La comparaison des statuts cognitifs notamment le statut cognitif « normal » de cette étude avec le statut « sans MCI ni démence » de nos travaux est donc limitée.

Ainsi que rapporté dans nos travaux, dans l'étude réalisée par Paddick et al. en Tanzanie (8), la dépression et l'anxiété étaient les symptômes les plus fréquents chez les sujets âgés, mais également avec des prévalences faibles par rapport à celles de notre échantillon. Dans cette étude, la prévalence de la dépression était de 30,2% dans le statut cognitif normal (versus 33,6% dans

Licence CC BY-NC-ND 3.0

notre étude). Elle était de 32,6% dans le MCI (versus 54,8% dans notre étude) et de 33,3% dans les démences (versus 60,7% dans notre étude) (8). A l'image de notre étude, le nombre de troubles du comportement était plus fréquent chez les sujets présentant une démence comparativement aux sujets présentant un MCI ou un statut cognitif normal (8).
Cette étude réalisée en Tanzanie (8) présente de nombreuses différences méthodologiques par rapport à la nôtre. Il s'agissait d'une étude réalisée en zone rurale uniquement, sur un échantillon plus faible (n=296) et chez des sujets plus âgés que dans notre étude (inclusion de sujets âgés de 70 ans et plus). De plus, les critères d'inclusion des sujets à la deuxième phase de cette étude auraient pu avoir pour effet d'augmenter la sensibilité à dépister des sujets présentant une démence. Tous les sujets âgés présentant des faibles performances au CSI-D, 50% des sujets avec une performance intermédiaire et 5% des sujets avec une bonne performance au CSI-D à la première phase, ont été inclus à la deuxième phase dans cette étude (8). En revanche dans notre étude, seuls les sujets présentant une faible performance au CSI-D ont été inclus à la deuxième phase. Les sujets au statut cognitif normal dans cette étude sont donc différents des sujets « sans MCI ni démence » de notre étude.

Nos résultats sont différents de ceux retrouvés dans une autre étude réalisée en population générale Nigériane en 2003 par Baiyewu et al. (106) chez 40 sujets âgés atteints de démence. En effet les troubles du comportement les plus fréquents dans cette étude étaient les troubles de l'appétit (42,5%), la dépression (32,5%) et l'irritabilité (27,5%). Les prévalences de tous les troubles du comportement évalués par le NPI dans cette étude variaient entre 7,5% et 42,5% (106). Ces prévalences sont faibles par rapport aux prévalences retrouvées chez les personnes présentant une démence dans notre étude. Cependant, il s'agissait d'un échantillon de faible taille (n=40) par rapport au nôtre (n=98) avec un diagnostic de démence réalisé suivant les critères du DSM-III-R (contrairement aux critères DSM-IV-TR utilisé dans notre étude) (106).

Par ailleurs, nos résultats ne concordent pas avec ceux de Amoo et al. (188) qui a réalisé une étude hospitalière rétrospective ayant porté sur 108 personnes atteintes de démence au Nigéria. Dans cette étude, les troubles du comportement les plus fréquents étaient l'apathie, les troubles du sommeil, le comportement moteur aberrant, l'agitation et l'irritabilité. Outre le biais de sélection induit par le choix d'un échantillon hospitalier avec la possible surestimation des symptômes, la fréquence de ces symptômes traduit probablement les réalités cliniques, comparativement aux réalités épidémiologiques en population générale. Aussi, ces symptômes étant fréquemment cités parmi les plus perturbateurs pour l'entourage (184), il est donc cohérent de plus les retrouver dans un échantillon hospitalier (188).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Selon le type de démence, la prévalence des troubles du comportement était de 91,7% dans la MA et de 73,3% dans la démence vasculaire dans notre étude. Ces chiffres sont proches des données de Amoo et al. (188) où la prévalence des troubles du comportement était de 87,1% dans la MA et de 77,8% dans la démence vasculaire au Nigéria.

Dans notre étude, les différents troubles du comportement les plus fréquents dans la MA et la démence vasculaire étaient la dépression, l'anxiété et l'irritabilité. Ces résultats concordent avec les données de Paddick et al. (8) dans la MA, malgré son faible échantillon de MA (n=38) par rapport à celui de notre étude (n=98). Cependant dans cette même étude, les troubles du comportement les plus fréquents dans la démence vasculaire étaient l'agitation, l'anxiété, les troubles du sommeil et les hallucinations (8).

- ✓ **Comparaison aux autres données de la littérature**

Dans notre étude, la prévalence des troubles du comportement variait selon le statut cognitif avec une augmentation de ces troubles avec l'altération du statut cognitif, comme le démontrent certaines données de la littérature (176,181).

En moyenne, 7 sujets âgés sur 10 présentaient un trouble du comportement dans le MCI dans notre étude. Ces données ne sont pas conformes aux données antérieures. Dans plusieurs études réalisées aux Etats-Unis et en Belgique, des prévalences plus faibles entre 31% et 51% sont retrouvées (5,19,176,180), probablement dues en partie à des différences méthodologiques. Par exemple, les études réalisées aux Etats-Unis ont porté sur plus de 300 sujets avec MCI alors que dans notre étude seulement 113 participants présentaient un MCI. Ceci pourrait être à l'origine d'une surestimation de la prévalence des troubles du comportement dans le MCI au cours de notre étude.

Quel que soit le statut cognitif, les différents troubles du comportement retrouvés étaient la dépression, l'anxiété et l'irritabilité. Ces résultats sont en accord avec d'autres études réalisées en France, aux Etats-Unis et à Taiwan et avec des revues de littératures sur les troubles du comportement (4,5,19,35,170,171,184). Dans une revue de littérature réalisée par Monastero et al. en 2009 portant sur 27 articles, ces symptômes étaient les plus fréquemment identifiés dans le MCI (292). Cependant d'autres travaux réalisés chez des sujets présentant une démence n'ont pas montré ces résultats (176,183). Dans ces travaux, l'apathie et l'agitation ont été identifiées comme étant associés à la MA (45,172,173,176). Pour d'autres, les troubles du sommeil étaient les symptômes les plus fréquents dans la MA (177) et l'agitation dans la démence vasculaire (171).

Environ 9 participants sur 10 des personnes présentant une démence avaient au moins un trouble du comportement dans notre étude. Ces données sont proches de celles de la littérature avec des prévalences de 90,5% retrouvées par Taemeeyapradit et al. (182) et de 86,6% par Pinidbunjerdkool et al. (3) en Thaïlande. Des données comparables ont également été retrouvées par Huang et al. à

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Taiwan (184) avec une prévalence de 84,1% et par Stewart et al. à Londres avec une prévalence de 87,3% d'au moins un trouble du comportement chez les personnes souffrant de démence (178). Néanmoins, des données différentes ont été identifiées par d'autres auteurs. Dans une autre étude réalisée à Londres par Sampson et al., la prévalence des troubles du comportement chez les personnes atteintes de démences était de 75% (179) alors qu'aux Etats-Unis, Okura et al. avaient retrouvé une prévalence encore plus faible de 58% de troubles du comportement (190).
Ces différences peuvent être expliquées par le type d'étude et la population de ces études. L'étude réalisée par Sampson et al. a recruté une population plus importante et plus âgée que dans notre étude : 230 sujets atteints de démence âgés de 70 ans et plus (contre 130 dans notre étude) (179). La population de cette étude était recrutée aux urgences et l'outil d'évaluation des troubles du comportement était le Behave-AD (contre le NPI-Q dans notre étude) (179). Okura et al. avaient réalisé une étude en population sur 840 sujets âgés de 71 ans et plus, alors que notre étude a inclus 532 sujets âgés de 65 ans et plus (190).

V.2.1.2. Gravité et retentissement des troubles du comportement

Les scores médians globaux de gravité et de retentissement augmentaient de façon statistiquement significative avec le nombre de troubles du comportement, l'altération du statut cognitif et la sévérité de la démence. Ces données sont conformes à nos attentes. En effet, nous avons démontré dans notre première étude que la prévalence et le nombre des troubles du comportement augmentait avec la détérioration cognitive, et que la fréquence des troubles du comportement était proportionnelle à leur gravité et leur retentissement.
Ces données confirment également les résultats des études antérieures au Nigéria et en Tanzanie qui ont montré que le score de gravité des troubles du comportement augmente avec l'altération du statut cognitif notamment dans la démence (7,8). Des scores élevés de troubles du comportement ont également été associés significativement à la détresse des aidants de 176 patients atteints de démence et admis dans une structure de soins en Allemagne (192).
Néanmoins, nos résultats doivent être interprétés avec réserve. En effet, notre recherche ne permet pas d'évaluer si la gravité est cliniquement significative chez les sujets âgés. Nous supposons que cet effet est limité dans notre étude car du fait de leur forte corrélation, plus les troubles du comportement étaient graves plus leur retentissement était important. Cette hypothèse ne peut toutefois pas être confirmée.

Si cliniquement, il est plausible que la médiane du score de retentissement augmente avec la détérioration cognitive et le nombre de troubles du comportement, il est moins aisé d'expliquer que le score de retentissement soit paradoxalement plus important au Congo qu'en RCA.
En effet, dans notre étude, les prévalences des troubles du comportement étaient plus faibles au Congo qu'en RCA. Un score de retentissement plus faible était donc attendu au Congo. Toutefois,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

nous pourrions supposer qu'il est dû aux types de troubles de comportement qui sont présents au Congo. En effet, les troubles du comportement les plus fréquents à Gamboma étaient l'irritabilité, la dépression et l'agitation. La dépression, l'irritabilité et les troubles du sommeil étaient les symptômes les plus fréquents à Brazzaville. A Nola et à Bangui, les symptômes fréquents étaient la dépression et l'anxiété. Des symptômes tels que l'irritabilité et l'agitation fréquents au Congo pourraient être ressentis comme plus difficiles par les aidants, notamment dans leur gestion surtout quand on sait que les personnes âgées vivent en communauté et que leur prise en charge revient essentiellement aux aidants. Cependant, cette hypothèse reste difficile à confirmer. Dans la littérature, les données sur le retentissement des différents troubles du comportement sont contradictoires. En effet, selon certaines études, l'agitation serait le symptôme qui a le plus haut score de retentissement (49,182,196). Pour d'autres, le délire, l'agitation, l'anxiété, l'irritabilité et la dépression sont les symptômes les plus fréquemment associés à un plus haut score de retentissement (184).

Bien que non significatif, le score médian global de retentissement était supérieur quand il est rapporté par les conjoints comparativement aux autres types de parents. Le manque de significativité peut être expliqué par le faible échantillon de notre population d'étude. Le score plus élevé de retentissement chez les conjoints peut être expliqué par le fait que les conjoints sont ceux qui vivent et qui sont plus proches avec les personnes âgées. Ils sont donc les plus susceptibles de ressentir le retentissement des troubles du comportement comparativement aux enfants ou frères et sœurs qui ne vivent pas toujours avec les personnes âgées.

V.2.1.3. Facteurs associés à la présence de troubles du comportement

Dans nos travaux, une association forte a été identifiée avec le statut cognitif notamment avec les démences. Le sexe féminin, la personnalité dépendante et le handicap physique étaient également associés à la présence de troubles du comportement dans l'échantillon de notre étude. Dans cette partie, après avoir discuté du lien entre les troubles du comportement et les démences, nous discuterons des résultats sur les différents facteurs associés.

- **Lien avec les démences**

L'une des données les plus probantes de nos travaux consistait au lien que nous avons pu identifier entre les troubles du comportement (de façon globale ou spécifique) et l'altération du statut cognitif notamment avec les démences. Ces résultats confortent les données antérieures de la littérature. Il existe des preuves que la dépression et l'anxiété sont associées à une altération des fonctions cognitives chez les sujets âgés (293–295).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les personnes atteintes de démence avaient environ 7 fois plus de risque d'avoir des troubles du comportement que les personnes sans démence. Ce résultat concorde avec nos données portant sur la prévalence où 9 sur 10 des sujets atteints de démence avaient au moins un trouble du comportement. Le lien entre les démences et les symptômes neuropsychiatriques n'est plus à démontrer dans le monde (296). Toutefois en raison des nombreuses différences méthodologiques, nous sommes limités dans les comparaisons avec d'autres études, en ce qui concerne la force de l'association que nous avons identifiée. Les précédentes études en population générale au Nigéria (7) et en Tanzanie (8) n'ont pas mesuré spécifiquement la force de cette association. Dans l'étude américaine portant sur 2160 sujets âgés de 65 ans et plus, Richard et al. avait identifié une forte association de la dépression avec le MCI (OR= 1,4 ; $IC_{95\%}$: 1,1-1,9) et avec la démence (OR=2,2 ; $IC_{95\%}$: 1,6-3,1) (225).

Nos travaux ont montré que la prévalence des troubles du comportement était plus élevée aux stades sévères de la démence. Ces résultats confortent l'existence du lien entre les troubles du comportement et l'altération cognitive ou les démences. Ils sont également conformes à ceux d'autres études qui ont démontré que le nombre de troubles du comportement augmente avec la sévérité de la démence en Tanzanie, en Italie et aux Etats-Unis (8,190,297). Aussi, un lien entre la sévérité de l'atteinte cognitive et les troubles du comportement avait déjà été identifié aux Etats-Unis (298). Ces données vont dans le sens des résultats de Amoo et al. au Nigéria, qui a identifié que la désinhibition, l'apathie, le comportement moteur aberrant, la dysphorie et les troubles du sommeil étaient statistiquement associés au degré de sévérité des démences (188). Pour d'autres auteurs, des symptômes tels que le délire, l'anxiété et la dépression, le comportement moteur aberrant, les hallucinations, la désinhibition, l'agitation, l'irritabilité étaient associés à la sévérité de la démence et augmentaient avec celle-ci (297). Selon l'étude de Lyketos et al. aux Etats-Unis, le comportement moteur aberrant et l'agitation étaient plus fréquents chez les sujets au stade sévère de démence (171).

Dans nos travaux, les différents troubles du comportement associés aux démences étaient le délire, la dépression, la désinhibition, l'apathie et le comportement moteur aberrant, avec spécifiquement une forte association avec le comportement moteur aberrant (OR=78,23). Nos résultats vont dans le sens des données de la littérature. La dépression, l'apathie et le comportement moteur aberrant ont été identifiés dans certaines études comme étant les plus fréquents chez les personnes présentant une démence (181,184,297). Aussi l'association entre la dépression et les démences a été longuement étudiée et démontrée dans la littérature (299,300), la dépression pouvant être à la fois un facteur fragilisant, ou précipitant ou un facteur de risque ou encore une conséquence des démences.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La forte association identifiée entre le comportement moteur aberrant et les démences est conforme à ce qui est attendu. En effet, dans notre première étude, le comportement moteur aberrant a été presque exclusivement mis en évidence chez les personnes avec démence : sur les 25 participants (sur l'échantillon total) ayant rapporté un comportement moteur aberrant, aucun n'avait un statut cognitif sans MCI ni démence, seulement 2 avaient un MCI et 23 sujets présentant une démence.
De plus, il existait donc une association significative entre les statuts cognitifs et le comportement moteur aberrant et entre le degré de sévérité de la démence et le comportement moteur aberrant dans nos travaux.
Toutefois cette association doit être interprétée avec réserve. D'une part, à cause de l'intervalle de confiance large qui traduit un manque de précision mais également il est utile de rappeler que le comportement moteur aberrant est un symptôme qui est utilisé en pratique clinique pour le diagnostic positif des démences. Cette association était donc attendue.
D'autre part, si l'on se réfère à la définition de ce symptôme dans le NPI, « le patient/la patiente fait-il/elle les cent pas, refait-il/elle sans cesse les mêmes choses comme ouvrir les placards ou les tiroirs, ou tripoter sans arrêt des objets ou enrouler de la ficelle ou du fil ?», nous pouvons supposer la possibilité d'une mauvaise compréhension et/ou interprétation de l'item par les informants. Cependant, cette hypothèse nous paraît improbable du fait de la méthodologie utilisée pour passer le questionnaire. En effet, pour limiter ces faits, la passation de ce questionnaire a été réalisée par des investigateurs cliniciens qui connaissent la thématique et qui connaissent la langue locale.

- **Lien avec le sexe féminin**

Les travaux sur le lien entre les troubles du comportement et le sexe permettent une amélioration des connaissances sur les troubles du comportement mais aussi de pouvoir mieux orienter la prise en charge notamment pharmacologique des troubles du comportement. En effet, la présentation des troubles du comportement en fonction du sexe serait un facteur prédictif du choix thérapeutique en clinique ou en hospitalier. Selon une étude de base de données réalisée sur 28 367 résidents atteints de MA, les personnes de sexe masculin étaient plus susceptibles de recevoir des antipsychotiques pour le traitement des troubles du comportement que les femmes (301).
Dans notre étude, les sujets de sexe féminin présentaient plus de risque de développer les troubles du comportement que les hommes. Ces résultats sont conformes à nos attentes, car le sexe féminin a été identifié comme étant un facteur de risque des démences lors des études précédentes réalisées en RCA et au Congo (302). On pourrait donc supposer que l'augmentation du risque de démence pourrait à son tour entraîner une augmentation de la survenue des troubles du comportement. L'association entre le sexe et la présence de troubles du comportement pourrait être aussi liée aux caractéristiques de la population de l'étude étant entendu qu'elle était à prédominance féminine.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La comparaison de ce résultat aux données africaines reste limitée. Si plusieurs études dans les pays à revenus élevés ont porté sur l'association entre le sexe et les troubles du comportement, peu d'études ont évalué ou démontré l'existence de ce lien dans les précédentes études en population générale réalisées en ASS. En effet, cette association n'a pas été significative dans l'étude réalisée au Nigéria (7) ni dans l'étude multicentrique réalisée par Ferri et al. dans les PRFI (174). Elle n'a pas été non plus étudiée dans l'étude réalisée en Tanzanie (8).

Le rôle du sexe dans le déterminisme des troubles du comportement a déjà été évoqué dans la littérature. Ces travaux ont porté à la fois sur le lien direct entre les troubles du comportement et le sexe ou sur le lien entre les hormones sexuelles et les troubles du comportement (303–305), sur le sexe et le déclin cognitif (306) et également sur le rôle de la cholestérolémie dans la genèse des troubles du comportement en fonction du sexe (307). C'est ainsi que des effets spécifiques des hormones sexuelles en fonction du sexe dans la survenue de l'agitation, avec un effet synergique de ces hormones et de l'APOE $\varepsilon 4$ dans la MA a été évoquée chez les sujets de sexe féminin (304,305). Le rôle de l'hypercholestérolémie dans la genèse des troubles du comportement a été identifiée comme étant variable en fonction du sexe. Les hommes avec une hypercholestérolémie avaient significativement plus de troubles du comportement que les femmes avec une hypercholestérolémie (307).

Peu d'études évaluant le lien entre le sexe et les troubles du comportement ont été réalisées en population générale. La majorité des études a été réalisée dans des maisons de retraite ou en hospitalier (307–309), probablement du fait que les symptômes neuropsychiatriques représentent souvent l'une des raisons principales de l'institutionnalisation des personnes âgées et ces structures sont plus confrontées aux limites thérapeutiques des troubles du comportement chez les personnes âgées.

Peu d'études ont également porté sur le lien entre le sexe et les troubles du comportement pris dans leur ensemble. Selon certaines données de la littérature, chez les personnes atteintes de MA, les femmes ont présenté plus de troubles du comportement que les hommes, comme identifié dans nos travaux (310,311).

La plupart des études sur ce lien a été réalisée sur les symptômes pris isolément ou par groupes. En Italie, conformément à nos résultats, une étude réalisée sur une cohorte de 475 patients atteints de MA a rapporté que comparativement aux hommes, les femmes avec MA au stade léger présentaient plus de risque de dépression (OR=3,32 ; $IC_{95\%}$: 1,44-7,67), d'anxiété (OR=2,42 ; $IC_{95\%}$: 1,23-4,79), d'apathie (OR=2,25 ; $IC_{95\%}$: 1,07-4,70), de troubles du sommeil (OR=3,97 ; $IC_{95\%}$: 1,66-9,49) et de troubles de l'appétit (OR=2,39 ; $IC_{95\%}$: 1,10-5,18). Dans ce même ordre d'idées, les femmes avec MA au stade modéré présentaient plus de risque d'avoir une exaltation de l'humeur que les hommes (OR=3,67 ; $IC_{95\%}$: 1,25 à 10,74) (308). Aux Etats-Unis, une étude réalisée sur 328 personnes atteintes de démence, a permis d'identifier que les femmes auraient une tendance à avoir

Licence CC BY-NC-ND 3.0

plus d'anxiété (OR=2,22 ; $IC_{95\%}$: 1,31-3,76) et de délire (OR=2,15 ; $IC_{95\%}$: 1,22-3,78) que les hommes (229).

Cependant, selon une autre étude réalisée sur plus de 1000 patients en institution en Norvège, il n'y avait pas de différence significative de répartition des troubles du comportement entre les sexes (312).

Même s'il existe des preuves sur la nature prédictive du sexe dans la survenue des troubles du comportement, cette association n'est pas toujours en faveur des femmes (313). Selon une étude réalisée par Apostolova et al. sur plus de 2000 sujets avec MCI et MA (228), le sexe féminin était protecteur contre les troubles du comportement évalués par le NPI-Q à l'exception de la dépression et de l'anxiété. Une étude réalisée sur 391 personnes âgées atteintes de démence et résidant dans une maison de soins infirmiers au Japon a rapporté que les hommes étaient plus susceptibles de présenter un comportement agressif que les femmes comme retrouvé également dans une autre étude réalisée dans une structure de soins en Australie (314,315).

L'une des explications plausibles de l'association entre les troubles du comportement et le sexe féminin tiendrait sa genèse de la sélection naturelle. En effet, les femmes vivraient plus longtemps et donc seraient souvent seules à un âge avancé. De ce fait, cette solitude pourrait donc être associée à l'apparition ou à l'aggravation des symptômes comportementaux alors que les hommes auraient encore souvent leurs femmes en tant qu'aidants à leurs côtés, ce qui pourrait ralentir la survenue des troubles comportementaux chez ceux-ci. Cette hypothèse reste à confirmer.

- **Lien avec la personnalité dépendante**

Dans nos travaux, nous avons observé que les personnes âgées avec une personnalité dépendante présentaient presque deux fois plus de risque d'avoir des troubles du comportement que ceux qui n'avaient pas ce type de personnalité.

Ces résultats sont soutenus par les données de Von Gunten et al. qui ont démontré l'impact de la personnalité préexistante dans le déterminisme des troubles du comportement chez les personnes âgées avec troubles cognitifs (80). Cette hypothèse est également sous-tendue par des publications qui ont démontré que la vulnérabilité ou fragilité psychologique pourrait impacter la genèse des troubles du comportement en modifiant les capacités d'adaptation du sujet face au stress (81,316). Dans leur étude qui a porté sur 99 patients souffrant de démence dans un service de neuropsychogériatrie, Auguste et al., avaient retrouvé que, outre le fait d'influencer la manifestation clinique de certains troubles du comportement, les traits de personnalité antérieure, en aggravaient d'autres. Dans cette étude, les patients présentant un trouble antérieur de la personnalité (67% des patients) rapportaient plus de délire, d'anxiété, d'irritabilité et de troubles de l'appétit (81).

Les mécanismes explicatifs de cette liaison peuvent être d'une part, la forte association entre les traits de personnalité et les démences démontrée par une précédente étude dans la population

Licence CC BY-NC-ND 3.0

EPIDEMCA (262). Ou encore comme le soulignent Auguste et al., les traits de personnalité peuvent favoriser l'apparition de certains mécanismes de défense qui seraient donc propices à la survenue de symptômes psycho-comportementaux (81). Pour le cas spécifique de la personnalité dépendante, on pourrait également imaginer que ce type de personnalité favorise des symptômes tels que la dépression, à l'occasion d'une séparation notamment du fait qu'elle implique un attachement affectif dont le sujet a du mal à se détacher (81).

- **Lien avec le handicap physique**

Les personnes âgées avec un handicap physique avaient deux fois plus de risque d'avoir les troubles du comportement que ceux qui n'en avaient pas.

Nos conclusions sont cohérentes avec les résultats des études précédentes. L'étude latino-américaine sur le vieillissement dans la région de Sacramento avait également identifié que les symptômes neuropsychiatriques étaient associés à une incapacité importante chez les sujets âgés (317).

Un risque accru d'anxiété générale et de dépression chez les adultes (18 à 75 ans) handicapés a également été rapporté au Nigéria par Adeyuwa et al. en 2018 (318).

Le handicap physique peut être source de stress qui va faire le lit d'une dépression. De plus, la présence de troubles du comportement pourrait également avoir des conséquences sur le fonctionnement quotidien des sujets âgés et aggraver leur invalidité. De même des symptômes tels que la dépression et l'anxiété, peuvent également être le résultat d'une déficience physique.

V.2.1.4. Facteurs associés à l'absence de troubles du comportement

- **Troubles du comportement selon le site**

Au niveau du site, les participants congolais avaient moins de risque de présenter les troubles du comportement. Nous expliquons ce résultat par l'existence d'une prévalence moins importante des troubles du comportement au Congo par rapport à la RCA. De plus, le nombre de troubles du comportement était également plus important en RCA qu'au Congo. Plus de la moitié des personnes âgées interrogées en RCA avait au moins trois troubles du comportement.

Cette différence entre les deux pays peut être expliquée à travers les caractéristiques générales des populations d'étude. En effet, il y avait plus de personnes âgées avec une démence en RCA par rapport au Congo et notre étude avait démontré une fréquence plus importante des troubles du comportement dans la démence. En outre, les liens d'amitié qui ont été identifiés dans notre étude comme facteur potentiellement protecteur des troubles du comportement, étaient plus fréquents au Congo qu'en RCA. De plus, les facteurs associés à la survenue des troubles du comportement tels

Licence CC BY-NC-ND 3.0

que la personnalité dépendante, le sexe féminin et le handicap physique étaient plus fréquents en RCA.

Dans chaque pays, la prévalence des troubles du comportement est plus importante en zone urbaine qu'en zone rurale. Il est possible que ces différences soient liées aux caractéristiques cliniques des populations des différentes zones. En effet, l'hypertension artérielle et les antécédents d'accident vasculaire cérébral étaient plus fréquents en zone urbaine qu'en zone rurale avec une différence statistiquement significative entre les différents sites. La forte association entre les facteurs de risque vasculaire et la démence démontrée dans la littérature, pourrait donc expliquer que les participants vivant dans les zones urbaines aient plus de risque de développer une démence et donc par extension les troubles du comportement.

Toutefois, nous ne pouvons pas démontrer ces hypothèses évoquées.

- **Troubles du comportement et liens d'amitié**

La découverte de l'association entre l'absence de troubles du comportement et les liens d'amitié est confortée par plusieurs données de la littérature, quoiqu'avec des méthodologies différentes.

L'existence d'une éventuelle protection des liens d'amitié vis-à-vis des troubles du comportement peut être expliquée par plusieurs aspects. Les liens d'amitié sont des facteurs de socialisation qui pourraient être protecteurs vis-à-vis de la démence et donc des troubles du comportement. Dans leur étude en population générale sur plus de 10 000 sujets âgés de 65 ans et plus, Saito et al. ont rapporté qu'avoir des échanges avec la famille ou des contacts avec des amis était protecteur contre la survenue de démence (319). Les liens sociaux à travers une stimulation mentale et les interactions qu'ils permettent pourraient aider à constituer une réserve cognitive qui protégera ainsi contre les démences et les symptômes en rapport avec la détérioration cognitive (320,321).

De façon spécifique, le lien entre les relations sociales, la santé cognitive, et des symptômes psychologiques tels que la dépression et l'anxiété a déjà été évoqué dans la littérature. Selon les études, les liens sociaux, outre le fait qu'ils sont bénéfiques pour les fonctions cognitives, et favorisent une bonne santé mentale, sont susceptibles de réduire les symptômes dépressifs et l'anxiété (322,323). La réduction des symptômes dépressifs a ainsi été associée à un réseau social élargi (322).

Une autre possibilité serait que ce soit l'absence de troubles du comportement qui permette aux sujets de nouer des liens amicaux, ou encore que la présence de troubles du comportement fasse fuir les amis. Notre étude ne permet pas de pouvoir confirmer cette hypothèse mais selon une étude réalisée par Evans et al. les personnes âgées présentant une dépression ou une anxiété sont significativement plus isolées selon l'échelle globale de réseau social « Lubben Social network Scale-6 » (324) ainsi que sur les sous échelles portant sur les liens avec la famille et les liens

Licence CC BY-NC-ND 3.0

amicaux (325). Selon d'autres auteurs, l'isolement social n'est pas toujours un choix pour les personnes touchées sur le plan physique ou mental, notamment du fait de leurs symptômes mais également de la stigmatisation liée à leurs pathologies (326). La présence de MA par exemple, pourrait ainsi modifier les contenus émotionnels déjà rendus vulnérables et fragiles par l'effet de l'âge, ce qui pourrait entraîner une difficulté à entretenir les liens sociaux et familiaux (327).

Dans un autre sens, la solitude, de par son lien avec la dépression (328), et également son impact sur la santé des personnes âgées tels qu'une pression artérielle élevée ou une altération de la cognition (329), pourrait avoir un lien avec la survenue de troubles du comportement chez ces personnes. Toutes ces hypothèses méritent d'être complétées par des études ultérieures.

- **Troubles du comportement et audition**

L'audition normale était un autre facteur identifié comme potentiellement protecteur contre les symptômes neuropsychiatriques dans nos travaux.

Ce résultat est conforté par les données de Kiely et al., qui ont réalisé une étude communautaire en Australie, ayant permis d'identifier que les pertes sensorielles telles que les difficultés auditives sont associées à un plus grand nombre de symptômes comportementaux, ou peuvent participer à leur expression chez les sujets âgés (330). Concernant les symptômes spécifiques, l'association entre les symptômes psychotiques et la déficience auditive (331) ainsi que l'association entre l'agitation et la déficience auditive ont été identifiées (332). Dans le même ordre d'idées, une forte association entre la dépression et les difficultés auditives a été identifiée chez les sujets âgés de 65 ans et plus en France (333).

Deux raisons pourraient expliquer cette tendance à la protection de l'audition normale vis à vis de la survenue des troubles du comportement dans notre étude. En effet, une association entre la perte auditive et la survenue de déclin cognitif ou de démence a été établie par de nombreuses études (334–338). On pourrait donc en déduire que vu le lien étroit entre les démences et les troubles du comportement, lien confirmé par nos travaux, l'audition normale puisse être protecteur vis-à-vis des troubles cognitifs ou des démences et par extension des troubles du comportement.
En outre, l'audition étant une fonction sensorielle très utile en matière de communication, on pourrait penser que son utilité puisse avoir un impact sur la survenue des troubles du comportement par ce biais. La perte auditive pourrait donc entraîner des difficultés de communication et diminuer l'engagement social de la personne âgée voire l'isoler (339–341).

V.2.1.5. Troubles du comportement et Apolipoprotéine E ε4

L'APOE ε4 n'était pas associée à la présence de troubles du comportement dans nos travaux.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Même si de nombreuses données contradictoires existent sur ce lien dans la littérature (342), ce résultat est conforme à nos attentes. En effet, aucune association n'avait été identifiée entre l'APOE ε4 et la présence de démences chez les personnes âgées dans le programme EPIDEMCA (données en attente de publication). On pourrait donc supposer que dans ce contexte, les symptômes comportementaux ne soient pas à leur tour, associés à cet allèle dans la même population.

La disparité des résultats sur l'association entre l'APOE ε4 et les troubles du comportement constatée dans la littérature semble être liée à la fois aux différences méthodologiques entre les études mais aussi à la complexité de cette association. Diverses études ont tenté de démontrer que l'effet de l'APOE ε4 dépendait de nombreux autres facteurs. Il a été par exemple démontré que l'appartenance ethnique et l'âge des sujets avaient une influence sur la survenue des troubles du comportement à travers l'APOE ε4 (254).

De nombreuses études ont proposé que l'allèle ε4 de l'APOE aurait un effet spécifique selon le sexe sur les troubles du comportement, notamment chez les femmes. L'impact de l'APOE ε4 dans la MA serait alors plus important chez les femmes que chez les hommes (343), ou encore l'APOE ε4 servirait de régulateur des effets des hormones sexuelles sur les troubles du comportement dans la MA uniquement chez les femmes (305). Des mécanismes physiopathologiques sous-jacents pour expliquer l'effet spécifique de l'APOE ε4 sur les symptômes comportementaux dans le MCI ou les démences chez la femme, ont ainsi été proposés (344–346).

Outre ces différents aspects, la variabilité génétique dans les populations africaines et le choix d'étudier les troubles du comportement considérés de façon globale, pourraient avoir influencé nos résultats et expliquer qu'ils ne soient pas significatifs dans l'ensemble.

Toutefois, même si nous n'avons pas recherché de façon spécifique tous les facteurs pouvant modifier l'association entre les troubles du comportement et l'APOE ε4, la définition de plusieurs modèles ajustés définis à priori nous a permis de prendre en compte ces relations dans leur ensemble. La tendance significative dans certains de ces modèles semble sous-tendre la complexité du lien entre les troubles du comportement et l'APOE ε4 chez les sujets âgés. Notre étude étant transversale, nous ne pouvons confirmer ces aspects.

V.2.1.6. Troubles du comportement et mortalité

Les troubles du comportement étaient associés à un risque accru de mortalité à deux ans.

L'association entre les troubles du comportement considérés dans leur globalité et le risque de mortalité n'a pas été étudié dans la littérature. Dans les précédentes études, ils s'agissait plus de travaux portant sur les groupes de symptômes ou des symptômes pris isolément. Ces études ont

Licence CC BY-NC-ND 3.0

porté principalement sur le lien entre les hallucinations, le délire, la dépression, ou des groupes de symptômes (psychotique, affectif) et la mortalité des personnes atteintes de MA, avec des résultats controversés (197–200).

Les résultats de nos travaux sont conformes à nos attentes. En effet, d'une part, l'association entre les démences et la mortalité avait été retrouvée dans de précédentes études réalisées sur la même population (EPIDEMCA-FU) (266). D'autre part, puisque nous avons identifié dans nos travaux une forte association entre les troubles comportementaux et la démence, on pourrait supposer que ces symptômes augmentent le risque de mortalité chez les personnes âgées par ce biais.

V.2.1.7. Troubles du comportement et déclin cognitif

Dans nos travaux, le déclin cognitif n'était pas significativement associé aux troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale. Les résultats obtenus n'étaient pas conformes à nos attentes. En effet, la première étude de nos travaux a suggéré une association forte entre les troubles du comportement et le statut cognitif notamment les démences. Cependant, du fait que le suivi dans EPIDEMCA-FU a été réalisé exclusivement dans un seul pays, nous avons subi une forte baisse du nombre de participants à inclure dans cette étude et donc une forte perte de puissance. En outre, l'exclusion des sujets avec démence a entraîné également une importante baisse de la taille de l'échantillon. Ces facteurs peuvent donc être à l'origine des résultats obtenus.

Ces résultats ne sont pas non plus conformes aux précédentes études qui sous-tendent l'existence d'un lien entre les troubles du comportement et le déclin cognitif chez les personnes âgées (214,219,266,347,348). Toutefois, peu d'études ont rapporté l'évolution cognitive des sujets âgés en tenant compte des troubles du comportement considérés dans leur ensemble (213,214). En effet, seuls quelques symptômes ont fait essentiellement l'objet d'une étude sur leur association avec le déclin cognitif chez les sujets âgés, notamment l'anxiété, l'apathie et la dépression. Ce dernier reste le symptôme le plus étudié en association avec le déclin cognitif chez les sujets âgés (213) avec des résultats discordants, certains travaux rapportant l'existence d'une augmentation du risque (349), d'autres une diminution (218) et d'autres encore l'inexistence d'un lien (214).

La relation entre les troubles du comportement considérés de façon spécifique et le déclin cognitif semble encore insuffisamment comprise et complexe, ce qui pourrait alors suggérer que lorsqu'ils sont considérés ensemble comme dans notre étude, l'association des troubles du comportement avec le déclin cognitif le serait davantage. La dépression et l'apathie semblent être les plus utiles pour identifier les sujets MCI présentant le risque le plus élevé de développer une démence (214). En outre, d'autres données suggèrent que les troubles du comportement pourraient agir différemment en fonction du statut cognitif. L'étude de Palmer et al. a par exemple montré en 2007, que chez les personnes avec une cognition normale, la dépression peut prédire la démence mais

Licence CC BY-NC-ND 3.0

pas le MCI (350). Toutefois, du fait du faible échantillon de notre population d'étude et par manque de puissance, nous ne sommes pas en mesure d'évaluer la relation avec chaque symptôme considéré de façon spécifique.

En population générale ou en communauté, très peu d'études ont été réalisées avec des objectifs se rapprochant des nôtres. La seule étude se rapprochant le plus de nos travaux relatifs au déclin cognitif a été réalisée en Australie chez 814 sujets âgés de 70 ans et plus (351). Il s'agissait d'une étude en communauté dans laquelle le déclin cognitif a été défini comme une progression vers le MCI ou la démence ou des performances neuropsychologiques plus faibles après 2 ans de durée moyenne de suivi, et qui a identifié des résultats similaires aux nôtres (351). Brodaty et al., ont ainsi rapporté que les scores globaux de troubles du comportement évalués par le NPI n'étaient pas associés au déclin cognitif à deux ans. Cependant, dans cette même étude, il avait été constaté que les scores globaux de troubles du comportement étaient associés au début du suivi à une déficience cognitive dans les fonctions exécutives et les performances cognitives globales (351), similaire à nos résultats antérieurs suggérant au départ l'existence d'un lien entre les troubles du comportement et l'altération du statut cognitif. D'autres études ont également suggéré l'impact de la présence des troubles du comportement de façon individuelle sur les performances cognitives. Il a été rapporté que les symptômes dépressifs ont un impact négatif sur les performances cognitives chez les sujets âgés non atteints de démence (352–354) notamment des troubles de la mémoire (355), dans la réalisation de fonctions exécutives (352,356) et de rapidité de traitement (356). Ceci pourrait laisser supposer que les performances cognitives traduisent mieux l'impact des troubles du comportement chez les sujets âgés comparativement aux diagnostics cliniques.

La lecture des précédentes études sur le lien entre les troubles du comportement et le déclin cognitif tend à suggérer que la définition du déclin cognitif proposée dans notre étude pourrait être un facteur limitant et donner des résultats peu significatifs. Aucune étude n'a précédemment défini le déclin cognitif par la conversion à la fois d'un statut cognitif indemnes de TNC à celui de MCI ou de démence ou d'un statut de MCI à celui de démence. De façon générale le déclin cognitif était défini par un passage d'un statut de normal vers le MCI uniquement (347), vers la démence uniquement (223,351) ou des performances neuropsychologiques faibles (351) ou encore de MCI vers la démence (214,357) ou même l'évolution de la sévérité de la démence (358).

En plus de considérer les troubles du comportement ensemble dans notre étude, les modifications du statut cognitif considérées ensemble et proposées dans la définition du déclin cognitif, pourraient avoir fragilisé le modèle, noyé le résultat et ainsi expliquer le manque de significativité ou même l'effet potentiellement protecteur des troubles du comportement.

De plus, la variabilité de la définition du déclin cognitif fait ressortir certains aspects. Des études précédentes ont suggéré que les troubles de mémoire auraient une influence dans l'association

Licence CC BY-NC-ND 3.0

entre les troubles du comportement et le déclin cognitif, notamment lorsqu'il s'agit de la conversion du statut de MCI à démences. Les personnes avec MCI amnésique seraient ainsi plus susceptibles de développer une MA comparativement aux personnes avec MCI non amnésique (357,359). Dans son étude, Vissel et al. ont rapporté que la valeur prédictive du MCI vers la MA dépendait à la fois de l'âge mais aussi de la définition utilisée du MCI (359).

Cependant, la plupart de ces travaux a été réalisée dans des centres mémoires (214,216,219,348,357) comparativement à la nôtre réalisée en population générale, entraînant des biais de sélection dans ces études avec des patients spécifiques. Il pourrait donc éventuellement y avoir une surestimation des résultats dans ces études. De façon classique, les patients consultent dans un centre mémoire soit parce qu'il y a une plainte ou encore parce qu'ils ont été adressés par leur médecin généraliste. Les patients recrutés dans ces centres pourraient avoir des symptômes plus fréquents, plus importants et graves que ceux en population, avoir un plus large accès à l'évaluation neuropsychologique, et un suivi plus poussé et plus régulier. Ces centres auraient donc plus de chance d'identifier l'évolution vers un déclin cognitif.
Ces centres mémoires ont donc potentiellement plus de chance de recruter des patients ayant des troubles de mémoire. Cette situation peut entraîner une progression plus rapide d'un statut de MCI à démence (359) ou encore des taux plus élevés de progression vers la démence (360,361). Par conséquent, il est possible que l'association entre la présence de troubles du comportement et la progression ultérieure vers la MA soit moins facile et plus longue à mettre en évidence dans un échantillon épidémiologique en population générale.
A la lumière des précédentes études réalisées sur le lien entre les troubles du comportement et le déclin cognitif, en dehors du faible échantillon dans notre étude, le manque de significativité de nos résultats pourrait être également expliqué par la durée du suivi relativement courte dans nos travaux, les résultats de l'étude de cette association étant fortement influencés par la durée du suivi (219,362,363).

Comme l'ont suggéré Green et al. (362) et Ownby et al. (363), la valeur prédictive de la dépression sur l'évolution des personnes âgées vers une démence varient dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution du risque en fonction de la durée du suivi dans des études en population. Il a été rapporté que l'anxiété est associée à une diminution du risque à court terme et à un risque accru à long terme de MA (219). En outre, comme on estime que le taux de conversion annuel du MCI est d'environ 10 à 15% (282,364), un suivi de deux ans ne capturerait qu'une petite fraction de la conversion et offrirait donc des informations assez limitées sur les facteurs déterminant la progression du MCI vers la démence.

D'autres différences méthodologiques entre notre étude et les précédentes pourraient également expliquer la différence de résultats : le choix du type d'outil d'évaluation des troubles du

Licence CC BY-NC-ND 3.0

comportement ou encore les critères de diagnostic cognitif et le type de suivi ou encore les analyses statistiques. Dans nos travaux les facteurs d'ajustement étaient l'âge et le niveau d'éducation. Dans l'étude américaine sur le vieillissement « Mayo Clinic », les facteurs d'ajustement étaient l'âge le sexe, le niveau d'éducation et la comorbidité médicale calculée par le score de Charlson pour l'analyse du devenir des sujets âgés cognitivement normaux vers la démence (347).

Aussi, dans l'étude réalisée par Palmer et al. (357) la période de suivi a été considérée comme le délai entre le premier examen clinique et l'examen clinique où le diagnostic de conversion en MA a été constaté, alors que dans notre étude la période de suivi a été considéré comme le délai entre l'inclusion et la date du dernier suivi.

Aussi, compte tenu du fait que le suivi dans notre étude était annuel, la survenue de décès avant le constat d'un déclin cognitif était un facteur de risque compétitif. L'utilisation du modèle à risques compétitifs de Fine et Gray dans nos analyses a toutefois permis de prendre en compte cette influence.

V.2.2. Forces

Cette thèse réalisée sur les troubles du comportement chez les sujets âgés congolais et de la RCA a de nombreux atouts qui seront déclinés dans les lignes suivantes.

- **Apports scientifiques de nos travaux**

La présente thèse réalisée sur la base des données des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU est la première étude du genre en Afrique Centrale. Elle permet donc d'avoir des données de qualité et d'avoir une meilleure compréhension des troubles du comportement dans cette région de l'Afrique. Nos travaux ont également permis de rédiger plusieurs articles scientifiques et d'avoir des éléments complémentaires d'épidémiologie descriptive et analytique sur les troubles du comportement en Afrique Centrale.

- **Schéma d'étude des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU**

Nos travaux ont été menés à partir de deux programmes originaux qui ont permis de réaliser des études multicentriques sur les troubles du comportement chez les sujets âgés. Il s'agit de programmes dont la qualité méthodologique n'est plus à démontrer à la fois sur le plan de la collecte des données et des différents outils choisis et adaptés au contexte (274).

En outre, il s'agissait d'une enquête en population générale et dans l'étude 1 de notre thèse, aucune différence n'avait été retrouvée sur le plan sociodémographique avec les sujets inclus ou non dans la deuxième phase de l'enquête de prévalence. Il s'agit donc d'une étude dont les données peuvent être généralisées au reste de la population EPIDEMCA de la deuxième phase.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Qualité du diagnostic cognitif**

Le dépistage cognitif a été réalisé grâce au CSI-D qui a déjà été utilisé à maintes reprises en population africaine et qui a une bonne validité transculturelle démontrée par les précédentes études en population générale au Nigéria et en Tanzanie (7,8).

Cette étude a également bénéficié des acquis des précédentes études en population générale réalisées par l'équipe sur les démences, ayant utilisé le CSI-D comme outil de dépistage (240,302). Ces études ont permis d'une part de bien maîtriser l'utilisation du CSI-D mais également de définir un seuil adapté au contexte des pays africains.

D'autre part, il s'agit de programmes dans lesquels le diagnostic de démence a été réalisé avec une grande qualité, à travers la réalisation de tests neuropsychologiques validés, un examen de confirmation par un neurologue et un consensus des différents investigateurs.

- **Utilisation de l'inventaire neuropsychiatrique**

L'évaluation des troubles du comportement avait été réalisée par le NPI-Q, version brève du NPI. Même si de nombreux autres outils d'évaluation existent, le NPI-Q reste l'un des outils les plus utilisés et les plus adaptés à une enquête en population générale (90). Outre permettre d'avoir une vue globale des symptômes neuropsychiatriques en population générale, le NPI reste l'un des outils évaluant le maximum d'items avec le moins d'items possibles (89). Ce qui rend son utilisation en population très pratique et facilitée.

Par ailleurs, son utilisation antérieure et sa validation dans des études africaines en population générale (7,8,106) nous permet de pouvoir supposer que cet outil reste le plus adapté pour nos travaux.

- **Choix méthodologiques adaptés**

Nos différentes études ont été réalisées avec des méthodes statistiques adaptées. En analyse descriptive, les tests statistiques ont été choisis en fonction de la distribution et du type de variables. En analyse principale, nous avons utilisé les méthodes de régression correspondant au type d'étude et au type de variable dépendante.

V.2.3. Limites

Notre étude comporte certaines limites qu'il faut considérer pour l'interprétation des résultats.

- **Schéma d'étude**

La nature transversale de certaines études de notre thèse, notamment celles réalisées dans le cadre global du programme EPIDEMCA limite l'interprétation des résultats issus de ces études. Dans ces études, nous ne sommes pas en mesure de confirmer un éventuel lien de causalité entre les

Licence CC BY-NC-ND 3.0

différentes variables associées aux troubles du comportement ou encore d'expliquer les associations identifiées.

- **Taille de l'échantillon**

De façon globale, les tailles d'échantillon de nos différentes études étaient relativement faibles avec peu de sujets inclus atteints de démence. Ceci s'explique par le fait que nous avons inclus uniquement les sujets ayant été évalué par le NPI-Q dans le sous-groupe de la deuxième phase du programme EPIDEMCA. Ce critère d'inclusion a ainsi réduit les effectifs.

Ces échantillons faibles ont certainement induit une diminution de la puissance statistique et ont empêché de réaliser des analyses plus précises, notamment par exemple des analyses stratifiées. Ceci pourrait potentiellement impacter sur les effets estimés et donner des résultats non significatifs, limitant ainsi la compréhension de certaines relations.

Toutefois, nous avons pu avoir des sujets au niveau des 4 sites ce qui nous a permis de comparer les résultats entre les deux pays et entre les sites (rural et urbain).

- **Inclusion des sujets à la deuxième phase**

Pendant le programme EPIDEMCA, le critère d'inclusion à la deuxième phase était une faible performance cognitive au CSI-D. Sur le plan méthodologique, pour augmenter la sensibilité du diagnostic de démence, il aurait fallu inclure en plus à la deuxième phase, une partie des sujets ayant une bonne performance et des sujets ayant une performance intermédiaire. Il est possible que cette limite méthodologique ait pour conséquence de diminuer le nombre de cas diagnostiqués avec une démence, avec pour conséquence une diminution de la prévalence des troubles du comportement dans notre étude. Néanmoins, l'impact de l'absence d'une telle méthode semble limité puisque nos travaux ont bénéficié des acquis de nos enquêtes précédentes en ASS. Dans une étude précédente au Bénin effectuée par notre équipe au Bénin en Afrique de l'Ouest, aucun sujet atteint de démence n'avait été retrouvé dans les sujets dépistés sans trouble cognitif par le CSI-D (240). Aussi, dans les enquêtes précédentes réalisées en RCA et au Congo, la sensibilité et la spécificité du CSI-D était relativement bonne (274,302).

Par ailleurs, l'inclusion des sujets à partir d'un sous-groupe rend difficile la généralisation des résultats à la population des personnes âgées du Congo ou de la RCA en général.

- **Absence de tests spécifiques**

Le NPI étant un outil d'évaluation globale des troubles du comportement, il ne permet pas d'évaluer de façon précise les symptômes comportementaux (90). Une personne âgée est par exemple déclarée ayant une dépression par le NPI lorsqu'il répond oui à la question : « le patient/la patiente semble-t-il/elle triste ou déprimé(e)? Dit-il/elle qu'il/elle se sent triste ou déprimé(e)? ». Pour

Licence CC BY-NC-ND 3.0

maitriser l'impact de cette limite, nous avons pris en compte dans nos analyses le diagnostic d'anxiété et de dépression par l'algorithme du GMS (276).
Par ailleurs, la version du NPI utilisée dans la présente étude, le NPI-Q (108), ne permet pas le calcul de scores de sévérité pour chaque domaine, ce qui limite les interprétations des résultats sur le plan clinique et la comparaison à des études antérieures. Cependant, le programme EPIDEMCA ayant pour objectif initial l'épidémiologie des démences, la longueur des différents questionnaires a limité le choix de l'utilisation de la version complète du NPI.

- **Comorbidités psychiatriques**

Plusieurs données de la littérature confirment le rôle des antécédents psychiatriques dans le déterminisme des symptômes psycho-comportementaux en cas de démence. L'apparition de symptômes dépressifs en cas de démence serait par exemple favorisée par des antécédents de dépression avant la survenue de la démence chez un sujet âgé. Dans son étude hospitalière portant sur 99 patients atteints de démence, Auguste et al. ont démontré que les antécédents psychiatriques participent au déterminisme des troubles du comportement chez les personnes avec démence (81).

L'association et le diagnostic différentiel entre une dépression tardive du sujet âgé et les symptômes neuropsychiatriques induits par la présence de démence, posent en pratique clinique la question de l'existence d'un continuum ou d'une comorbidité, du fait de leurs symptômes cliniques communs. Dans l'étude française 3C sur le vieillissement, les symptômes dépressifs au départ prédisaient l'évolution au cours du temps du déclin cognitif global alors que la dépression diagnostiquée par l'échelle MINI (Mini-Entrevue Inventaire Neuropsychiatrique) ou les antécédents de dépression chronique n'avaient pas d'impact sur le déclin cognitif, ce qui semble suggérer que les symptômes dépressifs seraient plus un facteur prodromique qu'un facteur de risque de démence (349).

Toutefois, nous pensons que ce potentiel biais de confusion a été pris en compte dans nos travaux de deux façons. D'une part, parce que le diagnostic cognitif a été réalisé avec une méthodologie rigoureuse avec des cliniciens ayant l'expérience de ce type de pathologie et un consensus obtenu entre les examinateurs. D'autre part, le diagnostic de dépression et d'anxiété évalués selon le GMS a été pris en compte dans notre analyse univariée, analyse au cours de laquelle aucun de ces facteurs n'était associé à la survenue de troubles du comportement. De plus, nous avons également pris en compte des facteurs psychologiques et psychosociaux tels que la personnalité dépendante, le nombre d'évènements stressants de la vie entière et l'abus de substances psychoactives, autant de facteurs qui nous ont permis de prendre en compte à la fois la dimension psychologique et la dimension psychiatrique des personnes âgées dans nos travaux.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

V.3. Perspectives

A la fin de cette thèse, de nombreuses questions et problématiques restent posées et méritent une attention particulière.

Les différences identifiées entre les pays supposent l'existence d'une note culturelle qui n'a pas été prise en compte dans nos travaux. Même si les résultats portant sur le score de retentissement en fonction du type de parent n'étaient pas significatifs, ils suggèrent l'impact du type d'affiliation entre la personne âgée et son (ses) aidant(s) sur l'expression des troubles du comportement dans le contexte africain. Notre étude ne nous a pas permis de mieux préciser cet éventuel lien. Pour combler ce vide, il serait utile de réaliser une étude qualitative sur les représentations socioculturelles des troubles du comportement afin d'en améliorer la compréhension et pouvoir proposer des outils de prise en charge adaptés.

Aussi, l'identification de facteurs protecteurs tels que les liens d'amitié dans des PRFI, nous paraît intéressant car ces aspects pourraient constituer des pistes d'intervention à moindre coût pour une meilleure prévention des troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique.

La prévalence des troubles du comportement étant élevée dans notre population d'étude, quelques pistes de réflexions supplémentaires se dégagent. Il s'agira notamment d'orienter les prochaines recherches dans un premier temps vers des études de plus grande taille en population générale sur les troubles du comportement, avec des outils spécifiques dans d'autres pays d'ASS.

Dans un second temps, pour le Congo et la RCA, il serait intéressant de réaliser des études longitudinales sur les troubles du comportement afin de mieux comprendre le déterminisme de ces symptômes dans ces pays et leur valeur prédictive sur le déclin cognitif et la mortalité des sujets âgés.

L'identification du retentissement important des troubles du comportement dans ces populations montre l'urgence de réaliser et de proposer des études interventionnelles adaptées et axées sur les aidants, ceux-ci constituant des alliés primordiaux dans la prise en charge de ces personnes. Des schémas efficaces d'interventions auprès des aidants ont déjà été proposés pour les PRFI, comme l'intervention de psychoéducation "Helping Carers to Care", développée par le groupe de recherche sur les démences 10/66 (174). Cette intervention "Helping Carers to Care", soutenue par Alzheimer's Disease International, présente comme avantages de pouvoir être dispensée à domicile par des personnes/ressources locales non spécialisées et d'avoir des effets bénéfiques sur la morbidité, la détresse psychologique et le fardeau des aidants (174). Ce schéma semble donc pouvoir être adapté aux pays africains qui disposent de peu de ressources humaines qualifiées.

En perspective de ce travail, nous avons proposé de réaliser une étude pilote du programme « Helping Carers to care » chez les personnes atteintes de démence et leurs aidants au Bénin, en Afrique de l'Ouest. Ce projet intitulé « Etude pilote d'une intervention psychoéducative sur les aidants des sujets âgés déments en Afrique subsaharienne » bénéficie d'un financement APREL de

Licence CC BY-NC-ND 3.0

20000 euros du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. À la suite de cette étude, nous espérons pouvoir identifier les freins et facteurs favorisants la faisabilité d'une telle intervention en ASS, ainsi que ses coûts, dans le but de de pouvoir aider à la prise de décision des politiques nationales de prise en charge des personnes âgées.

Le résumé de ce projet est présenté en **annexe 3**.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Conclusion générale

Notre travail de recherche avait pour objectifs de décrire les troubles du comportement, leur retentissement et gravité chez les sujets âgés en Afrique Centrale, décrire leurs facteurs associés et décrire les différents troubles du comportement associés aux démences à partir des données du programme EPIDEMCA. Ce travail avait également pour objectifs, d'évaluer l'association entre les troubles du comportement et l'allèle ε4 de l'APOE d'une part, leur association avec la mortalité d'autre part, et enfin leur association avec le déclin cognitif, à partir des données des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU.

Il s'agit des premières données du genre en population générale en Afrique Centrale. Au cours de cette étude nous avons démontré que les troubles du comportement étaient présents chez en moyenne 6 sujets sur 10 parmi les personnes âgées. Nous avons également démontré que les troubles du comportement étaient associés au statut cognitif. Ces données sont comparables aux données des pays à revenus élevés qui disposent de structures de prise en charge des personnes âgées. Ces résultats montrent ainsi l'urgence de proposer des stratégies d'intervention.
Il serait utile de réaliser des études complémentaires pour mieux caractériser les troubles du comportement en Afrique et d'évaluer leur lien avec le statut cognitif à travers une étude longitudinale afin de mieux y faire face.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Références

1. Thomas P, Hazif-Thomas C, Peix R-O. Les troubles du comportement des personnes âgées. Soins gérontologie; 2008.

2. OMS | Santé mentale et vieillissement [Internet]. WHO, aide mémoire n°381. 2015 [cité 10 févr 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs381/fr/

3. Pinidbunjerdkool A, Saengwanitch S, Sithinamsuwan P. Behavioral and psychological symptoms of dementia. J Med Assoc Thai. févr 2014;97(2):168-74.

4. Benoit M, Brocker P, Clement J-P, Cnockaert X, Hinault P, Nourashemi F, et al. Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence : description et prise en charge. Revue Neurologique. mars 2005;161(3):357-66.

5. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: Population-based study. Arch Gen Psychiatry. 6 oct 2008;65(10):1193-8.

6. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Gemma-Claire A, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International (ADI); 2015.

7. Baiyewu O, Unverzagt F, Ogunniyi A, Smith-Gamble V, Gureje O, Lane K, et al. Behavioral Symptoms in Community-dwelling Elderly Nigerians with Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Normal Cognition. Int J Geriatr Psychiatry. sept 2012;27(9):931-9.

8. Paddick S-M, Kisoli A, Longdon A, Dotchin C, Gray WK, Chaote P, et al. The prevalence and burden of behavioural and psychological symptoms of dementia in rural Tanzania. Int J Geriatr Psychiatry. 1 août 2015;30(8):815-23.

9. Hazzan AA, Ploeg J, Shannon H, Raina P, Oremus M. Caregiver perceptions regarding the measurement of level and quality of care in Alzheimer's disease. BMC Nurs. 2015;14(54).

10. Guerchet M, Bandzouzi B, M'Belesso P, Pilleron S, Clément J-P, Dartigues JF, et al. Prevalence of dementia in two countries of central Africa: comparison of rural and urban areas in the EPIDEMCA study. In 2013. p. 223-316.

11. Robert PH, Benoit M. Bases neuroanatomiques des comportements et émotions. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS). 2001;37-530-A-15:7p.

12. Bemben L. Les troubles du comportement. Collectif de recherche Psymas : Repères éthiques; 2015.

13. Psychologies.com. Dico Psycho. Définition de Comportement [Internet]. 2013 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: https://www.psychologies.com/Dico-Psycho/Comportement

14. Ohnen SH. Troubles psychocomportementaux du sujet âgé. Aspects cliniques. Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie; 2002.

15. Moreaud O. In: Que sont les troubles du comportement pour le neurologue ? Bases neurophysiopathologiques. 2007. (La Revue de gériatrie; vol. 6).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

16. Rawlings J, Verma N. Guidelines for Management of Behavioral Disturbances. Geriatric Times; 2001.

17. International Psychogeriatric Association. Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia Module 2 : clinical issues (The BPSD Educational Pack). 2012.

18. Jost BC, Grossberg GT. The Evolution of Psychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: A Natural History Study. Journal of the American Geriatrics Society. 1996;44(9):1078-81.

19. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study. JAMA. 25 sept 2002;288(12):1475-83.

20. Chan D-C, Kasper JD, Black BS, Rabins PV. Prevalence and correlates of behavioral and psychiatric symptoms in community-dwelling elders with dementia or mild cognitive impairment: the Memory and Medical Care Study. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2003;18(2):174-82.

21. Roblin J. Symptômes psycho-comportementaux du sujet âgé. L'Encéphale. 1 sept 2009;35(4, Supplement 1):H19-27.

22. Marin RS. Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. Semin Clin Neuropsychiatry. oct 1996;1(4):304-14.

23. Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, Duffy J, Krupp B. Apathy: a treatable syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1995;7(1):23-30.

24. Levy R, Dubois B. Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex–Basal Ganglia Circuits. Cereb Cortex. 1 juill 2006;16(7):916-28.

25. OMS | Dépression [Internet]. WHO. 2007 [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/depression/fr/

26. L'anxiété - Symptômes et traitement [Internet]. Doctissimo. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_781_anxiete.htm

27. Larousse Editions. Définitions : exaltation - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/exaltation/31934

28. Psychologies.com. Dico Psycho. Définition de Irritabilité [Internet]. 2013 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: https://www.psychologies.com/Dico-Psycho/Irritabilite

29. Psychologies.com. Dico Psycho. Définition de Hallucination [Internet]. 2013 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: https://www.psychologies.com/Dico-Psycho/Hallucination

30. Psychiatre. Définition du délire | Psychiatrie [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: http://psychiatrie.free-h.fr/tag/definition-du-delire

31. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. HAS; 2009.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

32. Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Brugnolo A, Bullock R, Byrne EJ, et al. Consistency of Neuropsychiatric Syndromes across Dementias: Results from the European Alzheimer Disease Consortium. DEM. 2008;25(1):1-8.

33. Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: Part I. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. nov 2007;24:457-63.

34. Lebert F, Blanquart G. Troubles du comportement chez un dément. EMC - Médecine. déc 2004;1(6):520-5.

35. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. BMJ. 2015;350:h369.

36. Holmgren S, Hjorth E, Schultzberg M, Lärksäter M, Frenkel D, Tysen-Bäckström AC, et al. Neuropsychiatric symptoms in dementia-A role for neuroinflammation? Brain Research Bulletin. sept 2014;108:88-93.

37. Cummings JL, Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry. 1998;6(2 Suppl 1):S64-78.

38. Pinto T, Lanctôt KL, Herrmann N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. Ageing Res Rev. sept 2011;10(4):404-12.

39. Casanova MF, Starkstein SE, Jellinger KA. Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. Acta Neuropathol. août 2011;122(2):117-35.

40. Mega M, Lee L, Dinov I, Mishkin F, Toga A, Cummings J. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. août 2000;69(2):167-71.

41. Hirono N, Mega MS, Dinov ID, Mishkin F, Cummings JL. Left Frontotemporal Hypoperfusion Is Associated With Aggression in Patients With Dementia. Arch Neurol. 1 juin 2000;57(6):861-6.

42. Geroldi C, Akkawi NM, Galluzzi S, Ubezio M, Binetti G, Zanetti O, et al. Temporal lobe asymmetry in patients with Alzheimer's disease with delusions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. août 2000;69(2):187-91.

43. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. Annals of Neurology. 2001;49(3):355-61.

44. Matthews KL, Chen CPL-H, Esiri MM, Keene J, Minger SL, Francis PT. Noradrenergic changes, aggressive behavior, and cognition in patients with dementia. Biological Psychiatry. 1 mars 2002;51(5):407-16.

45. Van der Mussele S, Bastard NL, Saerens J, Somers N, Mariën P, Goeman J, et al. Agitation-associated behavioral symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. Aging & Mental Health. 4 mars 2015;19(3):247-57.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

46. Nagata T, Kobayashi N, Shinagawa S, Yamada H, Kondo K, Nakayama K. Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnestic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. J Neural Transm (Vienna). avr 2014;121(4):433-41.

47. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. sept 2011;7(5):532-9.

48. Palmqvist S, Sarwari A, Wattmo C, Bronge L, Zhang Y, Wahlund LO, et al. Association between subcortical lesions and behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;32(6):417-23.

49. Miyamoto Y, Tachimori H, Ito H. Formal Caregiver Burden in Dementia: Impact of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and Activities of Daily Living. Geriatric Nursing. juill 2010;31(4):246-53.

50. Bensamoun D, Guignard R, Furst AJ, Derreumaux A, Manera V, Darcourt J, et al. Associations Between Neuropsychiatric Symptoms and Cerebral Amyloid Deposition in Cognitively Impaired Elderly People. J Alzheimers Dis. 2016;49(2):383-98.

51. Ramakers IHGB, Verhey FRJ, Scheltens P, Hampel H, Soininen H, Aalten P, et al. Anxiety is related to Alzheimer cerebrospinal fluid markers in subjects with mild cognitive impairment. Psychol Med. mai 2013;43(5):911-20.

52. Enache D, Cavallin L, Lindberg O, Farahmand B, Kramberger MG, Westman E, et al. Medial temporal lobe atrophy and depressive symptoms in elderly patients with and without Alzheimer disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. mars 2015;28(1):40-8.

53. Dhikav V, Sethi M, Anand KS. Medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease/mild cognitive impairment with depression. BJR. 25 juill 2014;87(1042):20140150.

54. Zeitzer JM, David R, Friedman L, Mulin E, Garcia R, Wang J, et al. Phenotyping Apathy in Individuals With Alzheimer Disease Using Functional Principal Component Analysis. Am J Geriatr Psychiatry. avr 2013;21(4):391-7.

55. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, et al. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. Neurology. 1 févr 1998;50(2):380-3.

56. Chen CPL-H, Alder JT, Bowen DM, Esiri MM, McDonald B, Hope T, et al. Presynaptic Serotonergic Markers in Community-Acquired Cases of Alzheimer's Disease: Correlations with Depression and Neuroleptic Medication. Journal of Neurochemistry. 1996;66(4):1592-8.

57. Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, Toga A, Kumar A. Neuroanatomical Characteristics of Geriatric Apathy and Depression: A Magnetic Resonance Imaging Study. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 1 mai 2007;15(5):386-94.

58. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathologic Correlates of Apathy in Alzheimer's Disease. DEM. 2006;21(3):144-7.

59. Seligman SC, Kamath V, Giovannetti T, Arnold SE, Moberg PJ. Olfaction and Apathy in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Healthy Older Adults. Aging Ment Health. juill 2013;17(5):564-70.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

60. Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Itti L, Miller BL, Li J, et al. Cerebral Blood Flow Correlates of Apathy in Alzheimer Disease. Arch Neurol. 1 nov 1996;53(11):1116-20.

61. Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, Dygai I, Bertogliati C, Desvignes P, et al. Perfusion Brain SPECT and Statistical Parametric Mapping Analysis Indicate That Apathy Is a Cingulate Syndrome: A Study in Alzheimer's Disease and Nondemented Patients. NeuroImage. 1 mai 2001;13(5):896-902.

62. Benoit M, Clairet S, Koulibaly PM, Darcourt J, Robert PH. Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2004;19(9):864-9.

63. Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Kalbe E, Lüdecke S, Lenz O, Zündorf G, et al. Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. Biological Psychiatry. 15 févr 2005;57(4):412-21.

64. Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. Trends in Neurosciences. 1 sept 2000;23(9):412-7.

65. Goldman-Rakic PS. Circuitry of Primate Prefrontal Cortex and Regulation of Behavior by Representational Memory. In: Comprehensive Physiology [Internet]. American Cancer Society; 2011 [cité 3 mars 2019]. p. 373-417. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.cp010509

66. Touchon J, Portet-Tarodo F, Ritchie K. Troubles Psycho-Comportementaux de la maladie d'Alzheimer. 1998;(48):1898-905.

67. Hodgson N, Gitlin LN, Winter L, Czekanski K. Undiagnosed Illness and Neuropsychiatric Behaviors In Community-residing Older Adults with Dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2011;25(2):109-15.

68. Kunik ME, Snow AL, Davila JA, Steele AB, Balasubramanyam V, Doody RS, et al. Causes of aggressive behavior in patients with dementia. The Journal of Clinical Psychiatry. 2010;71(9):1145-52.

69. Caspi E, Silverstein NM, Porell F, Kwan N. Physician outpatient contacts and hospitalizations among cognitively impaired elderly. Alzheimer's & Dementia. 1 janv 2009;5(1):30-42.

70. Maslow K. Dementia and serious coexisting medical conditions: a double whammy. Nursing Clinics. 1 sept 2004;39(3):561-79.

71. Husebo BS, Strand LI, Moe-Nilssen R, Borgehusebo S, Aarsland D, Ljunggren AE. Who Suffers Most? Dementia and Pain in Nursing Home Patients: A Cross-sectional Study. Journal of the American Medical Directors Association. 1 juill 2008;9(6):427-33.

72. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. BMJ. 17 juill 2011;343:d4065.

73. Husebo BS, Ballard C, Cohen-Mansfield J, Seifert R, Aarsland D. The response of agitated behavior to pain management in persons with dementia. Am J Geriatr Psychiatry. juill 2014;22(7):708-17.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

74. Van Hoof J, Kort HSM, Duijnstee MSH, Rutten PGS, Hensen JLM. The indoor environment and the integrated design of homes for older people with dementia. Building and Environment. 1 mai 2010;45(5):1244-61.

75. Algase DL, Beck C, Kolanowski A, Whall A, Berent S, Richards K, et al. Need-driven dementia-compromised behavior: An alternative view of disruptive behavior. American Journal of Alzheimer's Disease. 1 nov 1996;11(6):10-9.

76. Chapman FM, Dickinson J, McKeith I, Ballard C. Association Among Visual Hallucinations, Visual Acuity, and Specific Eye Pathologies in Alzheimer's Disease: Treatment Implications. AJP. 1 déc 1999;156(12):1983-5.

77. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, Blank K, Doraiswamy MP, Kalunian DA, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. juill 2006;14(7):561-72.

78. Cohen-Mansfield J, Taylor JW. Hearing Aid Use in Nursing Homes, Part 2: Barriers to Effective Utilization of Hearing Aids. Journal of the American Medical Directors Association. 1 sept 2004;5(5):289-96.

79. Rouch I, Dorey J-M, Boublay N, Henaff M-A, Dibie-Racoupeau F, Makaroff Z, et al. Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol. BMC Geriatr [Internet]. 10 oct 2014 [cité 5 nov 2015];14. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200223/

80. Von Gunten A, Pocnet C, Rossier J. The impact of personality characteristics on the clinical expression in neurodegenerative disorders—A review. Brain Research Bulletin. 28 oct 2009;80(4):179-91.

81. Auguste N, Federico D, Dorey J, Sagne A, Thomas-Antérion C, Rouch I, et al. Particularités sémiologiques des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence en fonction de la personnalité antérieure, de l'environnement familial et de la sévérité de la démence. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2006;4(3):227-35.

82. Lawton MP, Simon B. The Ecology of Social Relationships in Housing for the Elderly. Gerontologist. 1 juill 1968;8(2):108-15.

83. Hall G, Buckwalter K. A conceptual model for planning and evaluating care of the client with Alzheimer's disease. Archives of Psychiatric Nursing. 1987;1(6):399-406.

84. Smith M, Hall GR, Gerdner L, Buckwalter KC. Application of the Progressively Lowered Stress Threshold Model Across the Continuum of Care. Nursing Clinics. 1 mars 2006;41(1):57-81.

85. Conde-Sala JL, Turró-Garriga O, Calvó-Perxas L, Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J. Three-Year Trajectories of Caregiver Burden in Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 1 janv 2014;42(2):623-33.

86. de Vugt M, Stevens F, Aalten P, Lousberg R, Jaspers N, Winkens I, et al. Do caregiver management strategies influence patient behaviour in dementia? International Journal of Geriatric Psychiatry. 2004;19(1):85-92.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

87. Runci S, Doyle C, Redman J. An Empirical Test of Language-Relevant Interventions for Dementia. International Psychogeriatrics. sept 1999;11(3):301-11.

88. Nolan MR, Davies S, Brown J, Keady J, Nolan J. Beyond person-centred care: a new vision for gerontological nursing. J Clin Nurs. mars 2004;13(3a):45-53.

89. Van der Linde RM, Stephan BCM, Dening T, Brayne C. Instruments to measure behavioural and psychological symptoms of dementia. Int J Methods Psychiatr Res. 1 mars 2014;23(1):69-98.

90. Van der Linde RM, Stephan BC, Dening T, Brayne C. Instruments to measure behavioural and psychological symptoms of dementia: changing use over time. Int J Geriatr Psychiatry. avr 2013;28(4):433-5.

91. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. J Clin Psychiatry. mai 1987;48:9-15.

92. The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. American Journal of Psychiatry [Internet]. 1 avr 2006 [cité 3 mars 2019]; Disponible sur: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.152.9.1349

93. Verny M, Hugonot-Diener L, Boller F, Devouche E, GRESEV. Échelle d'évaluation des troubles du comportement dans la démence sévère (ECD GRECO). In: Tests et échelles de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. 2008. p. 255-60.

94. Lebert F, Pasquier F. Évaluation comportementale dans la démence de type Alzheimer par le questionnaire de dyscontrôle comportemental. Presse Méd. 1996;25:665-7.

95. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res. 1983 1982;17(1):37-49.

96. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell scale for depression in dementia. Biological Psychiatry. 1 févr 1988;23(3):271-84.

97. Cohen-Mansfield J. Agitation in the elderly Advances in psychosomatic medicine : Geriatric psychiatry. Blig N, Rabins P. 1989. 101-113 p.

98. Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, et al. The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2002;17(12):1099-105.

99. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. Psychiatry Res. août 1991;38(2):143-62.

100. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. déc 1994;44(12):2308-14.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

101. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology. mai 1997;48(5 Suppl 6):S10-16.

102. Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Massochini G, Chaves ML. Validity of the Brazilian version of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). Arq Neuropsiquiatr. janv 2015;73(1):41-5.

103. Selbaek G, Kirkevold O, Sommer OH, Engedal K. The reliability and validity of the Norwegian version of the Neuropsychiatric Inventory, nursing home version (NPI-NH). Int Psychogeriatr. avr 2008;20(2):375-82.

104. Boada M, Tárraga L, Modinos G, López OL, Cummings JL. [Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home version (NPI-NH): Spanish validation]. Neurologia. déc 2005;20(10):665-73.

105. Lai CK. The merits and problems of Neuropsychiatric Inventory as an assessment tool in people with dementia and other neurological disorders. Clin Interv Aging. 8 juill 2014;9:1051-61.

106. Baiyewu O, Smith-Gamble V, Akinbiyi A, Lane KA, Hall KS, Ogunniyi A, et al. Behavioral and caregiver reaction of dementia as measured by the neuropsychiatric inventory in Nigerian community residents. Int Psychogeriatr. déc 2003;15(4):399-409.

107. Troubles du comportement chez les sujets déments en institution: Évaluation à partir de l'inventaire Neuropsychiatrique pour les équipes soignantes [Internet]. ResearchGate. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/283361898_Troubles_du_comportement_chez_les_sujets_dements_en_institution_Evaluation_a_partir_de_l'inventaire_Neuropsychiatrique_pour_les_equipes_soignantes

108. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2000;12(2):233-9.

109. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002852.

110. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Review of the Evidence. JAMA. 2 févr 2005;293(5):596-608.

111. Katz I, Deyn P-P de, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodaty H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2007;22(5):475-84.

112. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry. mars 2006;14(3):191-210.

113. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical Symptom Responses to Atypical Antipsychotic Medications in Alzheimer's Disease: Phase 1 Outcomes from the CATIE-AD Effectiveness Trial. Am J Psychiatry. juill 2008;165(7):844-54.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

114. Gill SS, Bronskill SE, Normand S-LT, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med. 5 juin 2007;146(11):775-86.

115. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. CMAJ. 27 févr 2007;176(5):627-32.

116. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med. 1 déc 2005;353(22):2335-41.

117. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. Am J Psychiatry. oct 2007;164(10):1568-76.

118. Bains J, Birks J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2002 [cité 3 mars 2019];(4). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003944/abstract

119. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg MI, Samus QM, Steele CD, Munro C, et al. Treating depression in Alzheimer disease: Efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: The DIADS. JAMA psychiatry. 1 juill 2003;60(7):737-46.

120. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS. A Pilot Randomized Trial of Carbamazepine for Behavioral Symptoms in Treatment-Resistant Outpatients with Alzheimer Disease. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 1 sept 2001;9(4):400-5.

121. Konovalov S, Muralee S, Tampi RR. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. International Psychogeriatrics. avr 2008;20(2):293-308.

122. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, et al. Efficacy and Tolerability of Carbamazepine for Agitation and Aggression in Dementia. AJP. 1 janv 1998;155(1):54-61.

123. Trinh N-H, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms and Functional Impairment in Alzheimer Disease: A Meta-analysis. JAMA. 8 janv 2003;289(2):210-6.

124. Howard RJ, Psych MRC, Juszczak E, Ballard CG, Psych MRC, Bentham P, et al. Donepezil for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease. n engl j med. 2007;11.

125. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. Mov Disord. 1 sept 2012;27(10):1230-8.

126. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012 [cité 3 mars

Licence CC BY-NC-ND 3.0

2019];(3). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006504.pub2/abstract

127. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. The Lancet. 16 déc 2000;356(9247):2031-6.

128. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2008;23(5):537-45.

129. Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003154.

130. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. J Clin Psychiatry. mars 2008;69(3):341-8.

131. Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care | Guidance | NICE [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/Guidance/CG42

132. American Geriatrics Society, American Association for Geriatric Psychiatry. Consensus statement on improving the quality of mental health care in U.S. nursing homes: management of depression and behavioral symptoms associated with dementia. J Am Geriatr Soc. sept 2003;51(9):1287-98.

133. Cohen-Mansfield J. Non pharmacological Interventions for Persons With Dementia. Alzheimer's Care Today. juin 2005;6(2):129.

134. Kong E-H, Evans LK, Guevara JP. Non pharmacological intervention for agitation in dementia: A systematic review and meta-analysis. Aging & Mental Health. 1 juill 2009;13(4):512-20.

135. O'Connor DW, Ames D, Gardner B, King M. Psychosocial treatments of behavior symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards. Int Psychogeriatr. avr 2009;21(2):225-40.

136. Cohen-Mansfield J, Juravel-Jaffe A, Cohen A, Rasooly I, Golander H. Physicians' practice and familiarity with treatment for agitation associated with dementia in Israeli nursing homes. International Psychogeriatrics. févr 2013;25(2):236-44.

137. O'Neil M, Freeman M, Portland V. A systematic evidence review of non-pharmacological Interventions for behavioral symptoms of dementia. 2011;73.

138. Burns A, Perry E, Holmes C, Francis P, Morris J, Howes M-JR, et al. A double-blind placebo-controlled randomized trial of Melissa officinalis oil and donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;31(2):158-64.

139. Chung JC, Lai CK, Chung PM, French HP. Snoezelen for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD003152.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

140. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003260.

141. Forbes D, Morgan DG, Bangma J, Peacock S, Adamson J. Light Therapy for Managing Sleep, Behaviour, and Mood Disturbances in Dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2004 [cité 3 mars 2019];(2). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003946.pub2/abstract

142. Forrester LT, Maayan N, Orrell M, Spector AE, Buchan LD, Soares-Weiser K. Aromatherapy for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 25 févr 2014;(2):CD003150.

143. Vink AC, Bruinsma MS, Scholten RJ. Music therapy for people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2003 [cité 3 mars 2019];(4). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003477.pub2/abstract

144. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Perry EK. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. J Clin Psychiatry. juill 2002;63(7):553-8.

145. Joy Bowles E, Griffiths DM, Quirk L, Brownrigg A, Croot K. Effects of essential oils and touch on resistance to nursing care procedures and other dementia-related behaviours in a residential care facility. International Journal of Aromatherapy. 1 mars 2002;12(1):22-9.

146. Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Lavender essential oil: a review. Australian Infection Control. 1 mars 2005;10(1):35-7.

147. Gray SG, Clair AA. Influence of aromatherapy on medication administration to residential-care residents with dementia and behavioral challenges. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 1 mai 2002;17(3):169-74.

148. Snow LA, Hovanec L, Brandt J. A Controlled Trial of Aromatherapy for Agitation in Nursing Home Patients with Dementia. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 1 juin 2004;10(3):431-7.

149. Cooke ML, Moyle W, Shum DHK, Harrison SD, Murfield JE. A randomized controlled trial exploring the effect of music on agitated behaviours and anxiety in older people with dementia. Aging & Mental Health. 1 nov 2010;14(8):905-16.

150. Holliday-Welsh DM, Gessert CE, Renier CM. Massage in the Management of Agitation in Nursing Home Residents with Cognitive Impairment. Geriatric Nursing. 1 mars 2009;30(2):108-17.

151. Moyle W, Johnston ANB, O'Dwyer ST. Exploring the effect of foot massage on agitated behaviours in older people with dementia: A pilot study. Australasian Journal on Ageing. 2011;30(3):159-61.

152. Svansdottir HB, Snaedal J. Music therapy in moderate and severe dementia of Alzheimer's type: a case–control study. International Psychogeriatrics. déc 2006;18(4):613-21.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

153. Raglio A, Bellelli G, Traficante D, Gianotti M, Ubezio MC, Villani D, et al. Efficacy of Music Therapy in the Treatment of Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia. Alzheimer Disease & Associated Disorders. juin 2008;22(2):158.

154. Forbes D, Forbes S, Morgan DG, Markle-Reid M, Wood J, Culum I. Physical activity programs for persons with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2008 [cité 3 mars 2019];(3). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006489.pub2/abstract

155. Ashida S. The Effect of Reminiscence Music Therapy Sessions on Changes in Depressive Symptoms in Elderly Persons with Dementia. J Music Ther. 1 oct 2000;37(3):170-82.

156. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA. 15 oct 2003;290(15):2015-22.

157. Forbes D, Thiessen E, Blake C, Forbes S, Forbes S. Exercise programs for people with dementia [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: /CD006489/DEMENTIA_exercise-programs-for-people-with-dementia

158. Bicket MC, Samus QM, McNabney M, Onyike CU, Mayer LS, Brandt J, et al. The physical environment influences neuropsychiatric symptoms and other outcomes in assisted living residents. Int J Geriatr Psychiatry. oct 2010;25(10):1044-54.

159. Zeisel J, Silverstein NM, Hyde J, Levkoff S, Lawton MP, Holmes W. Environmental Correlates to Behavioral Health Outcomes in Alzheimer's Special Care Units. Gerontologist. 1 oct 2003;43(5):697-711.

160. Gitlin LN, Liebman J, Winter L. Are Environmental Interventions Effective in the Management of Alzheimer's Disease and Related Disorders?: A Synthesis of the Evidence. Alzheimer's Care Today. juin 2003;4(2):85.

161. Baker R, Bell S, Baker E, Holloway J, Pearce R, Dowling Z, et al. A randomized controlled trial of the effects of multi-sensory stimulation (MSS) for people with dementia. British Journal of Clinical Psychology. 2001;40(1):81-96.

162. Baker R, Dowling Z, Wareing LA, Dawson J, Assey J. Snoezelen: Its Long-Term and Short-Term Effects on Older People with Dementia. British Journal of Occupational Therapy. 1 mai 1997;60(5):213-8.

163. Baillon S, Diepen EV, Prettyman R, Redman J, Rooke N, Campbell R. A comparison of the effects of Snoezelen and reminiscence therapy on the agitated behaviour of patients with dementia. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2004;19(11):1047-52.

164. Churchill M, Safaoui J, McCabe BW, Baun MM. Using a Therapy Dog to Alleviate the Agitation and Desocialization of People With Alzheimer's Disease. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 1 avr 1999;37(4):16-22.

165. Bramble M, Moyle W, Shum D. A quasi-experimental design trial exploring the effect of a partnership intervention on family and staff well-being in long-term dementia care. Aging & Mental Health. 1 nov 2011;15(8):995-1007.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

166. Robison J, Curry L, Gruman C, Porter M, Henderson CR, Pillemer K. Partners in Caregiving in a Special Care Environment: Cooperative Communication Between Staff and Families on Dementia Units. Gerontologist. 1 août 2007;47(4):504-15.

167. Gitlin LN, Winter L, Burke J, Chernett N, Dennis MP, Hauck WW. Tailored Activities to Manage Neuropsychiatric Behaviors in Persons with Dementia and Reduce Caregiver Burden: A Randomized Pilot Study. Am J Geriatr Psychiatry. mars 2008;16(3):229-39.

168. Nichols L, Martindale-Adams J, Burns R, Graney MJ, Zuber J. Translation of a dementia caregiver support program in a health care system - REACH VA. JAMA internal medicine. 28 févr 2011;171(4):353-9.

169. Belle SH, Burgio L, Burns R, Coon D, Czaja SJ, Gallagher-Thompson D, et al. Enhancing the Quality of Life of Dementia Caregivers from Different Ethnic or Racial Groups. Ann Intern Med. 21 nov 2006;145(10):727-38.

170. Van der Linde RM, Dening T, Matthews FE, Brayne C. Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. Int J Geriatr Psychiatry. juin 2014;29(6):562-8.

171. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS. Mental and Behavioral Disturbances in Dementia: Findings From the Cache County Study on Memory in Aging. AJP. 1 mai 2000;157(5):708-14.

172. Benoit M, Staccini P, Brocker P, Benhamidat T, Bertogliati C, Lechowski L, et al. Symptômes comportementaux et psychologiques dans la maladie d'Alzheimer : résultats de l'étude REAL.FR. La Revue de Médecine Interne. oct 2003;24(3):319s-24s.

173. Kar N. Behavioral and psychological symptoms of dementia and their management. Indian J Psychiatry. 2009;51(1):S77-86.

174. Ferri CP, Ames D, Prince M, 10/66 Dementia Research Group. Behavioral and psychological symptoms of dementia in developing countries. Int Psychogeriatr. déc 2004;16(4):441-59.

175. Van der Mussele S, Bekelaar K, Le Bastard N, Vermeiren Y, Saerens J, Somers N, et al. Prevalence and associated behavioral symptoms of depression in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 1 sept 2013;28(9):947-58.

176. Van der Mussele S, Mariën P, Saerens J, Somers N, Goeman J, De Deyn PP, et al. Behavioral syndromes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2014;38(2):319-29.

177. Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, Appollonio I, Bonanni E, Caffarra P, et al. Prevalence of Sleep Disturbances in Mild Cognitive Impairment and Dementing Disorders: A Multicenter Italian Clinical Cross-Sectional Study on 431 Patients. Dement Geriatr Cogn Disord. mars 2012;33(1):50-8.

178. Stewart R, Hotopf M, Dewey M, Ballard C, Bisla J, Calem M, et al. Current prevalence of dementia, depression and behavioural problems in the older adult care home sector: the South East London Care Home Survey. Age Ageing. 7 janv 2014;43(4):562-7.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

179. Sampson EL, White N, Leurent B, Scott S, Lord K, Round J, et al. Behavioural and psychiatric symptoms in people with dementia admitted to the acute hospital: prospective cohort study. Br J Psychiatry. sept 2014;205(3):189-96.

180. Peters M, Rosenberg P, Steinberg M, Tschanz J, Norton M, Welsh-Bohmer K, et al. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in CIND and Its Subtypes: The Cache County Study. Am J Geriatr Psychiatry. mai 2012;20(5):416-24.

181. Wadsworth LP, Lorius N, Donovan NJ, Locascio JJ, Rentz DM, Johnson KA, et al. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012;34(2):96-111.

182. Taemeeyapradit U, Udomittipong D, Tepparak N. Characteristics of behavioral and psychological symptoms of dementia, severity and levels of distress on caregivers. J Med Assoc Thai. avr 2014;97(4):423-30.

183. Rosdinom R, Zarina MZN, Zanariah MS, Marhani M, Suzaily W. Behavioural and psychological symptoms of dementia, cognitive impairment and caregiver burden in patients with dementia. Preventive Medicine. 2013;57:S67-9.

184. Huang S-S, Lee M-C, Liao Y-C, Wang W-F, Lai T-J. Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Taiwanese elderly. Archives of Gerontology and Geriatrics. juill 2012;55(1):55-9.

185. Elghazouani F, Aarab C, Faiz F, Midaoui A, Barrimi M, Elrhazi K, et al. [Psychiatric disorders and associated factors in patients with epilepsy in Fez, Morocco]. Encephale. déc 2015;41(6):493-8.

186. Ouanes S, Bouasker A, Ghachem R. Psychiatric disorders following the Tunisian revolution. Journal of Mental Health. 1 déc 2014;23(6):303-6.

187. Hendrie HC, Gao S, Baiyewu O. A Comparison of Symptoms of Behavioral Disturbances in Yoruba and African American Individuals With Dementia. International Psychogeriatrics. juill 2000;12(Supplement S1):403–408.

188. Amoo G, Akinyemi RO, Onofa LU, Akinyemi JO, Baiyewu O, Ogunlesi AO, et al. Profile of clinically-diagnosed dementias in a neuropsychiatric practice in Abeokuta, south-western Nigeria. Afr J Psychiatry (Johannesbg). nov 2011;14(5):377-82.

189. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. nov 1996;153(11):1438-43.

190. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms and Their Association with Functional Limitations in Older Adults in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. Journal of the American Geriatrics Society. 1 févr 2010;58(2):330-7.

191. Garand L, Dew MA, Urda B, Lingler JH, DeKosky ST, Reynolds CF. Marital Quality in the Context of Mild Cognitive Impairment. West J Nurs Res. déc 2007;29(8):976-92.

192. Teipel SJ, Thyrian JR, Hertel J, Eichler T, Wucherer D, Michalowsky B, et al. Neuropsychiatric symptoms in people screened positive for dementia in primary care. Int Psychogeriatr. janv 2015;27(1):39-48.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

193. Paradise M, McCade D, Hickie IB, Diamond K, Lewis SJG, Naismith SL. Caregiver burden in mild cognitive impairment. Aging Ment Health. janv 2015;19(1):72-8.

194. Bruce JM, McQuiggan M, Williams V, Westervelt H, Tremont G. Burden among spousal and child caregivers of patients with mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;25(4):385-90.

195. Seeher K, Low L-F, Reppermund S, Brodaty H. Predictors and outcomes for caregivers of people with mild cognitive impairment: A systematic literature review. Alzheimer's & Dementia. mai 2013;9(3):346-55.

196. Song J-A, Oh Y. The Association Between the Burden on Formal Caregivers and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in Korean Elderly in Nursing Homes. Archives of Psychiatric Nursing. oct 2015;29(5):346-54.

197. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. Arch Neurol. oct 2005;62(10):1601-8.

198. Stern Y, Tang MX, Albert MS, Brandt J, Jacobs DM, Bell K, et al. Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. JAMA. 12 mars 1997;277(10):806-12.

199. Mehta KM, Yaffe K, Langa KM, Sands L, Whooley MA, Covinsky KE. Additive effects of cognitive function and depressive symptoms on mortality in elderly community-living adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. mai 2003;58(5):M461-467.

200. Larson EB, Shadlen M-F, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. Ann Intern Med. 6 avr 2004;140(7):501-9.

201. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Institutionalization and Death: The Aging, Demographics, and Memory Study. J Am Geriatr Soc. mars 2011;59(3):473-81.

202. Schulz R, Beach SR, Ives DG, Martire LM, Ariyo AA, Kop WJ. Association Between Depression and Mortality in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 26 juin 2000;160(12):1761-8.

203. Wilson RS, Tang Y, Aggarwal NT, Gilley DW, McCann JJ, Bienias JL, et al. Hallucinations, Cognitive Decline, and Death in Alzheimer's Disease. NED. 2006;26(2):68-75.

204. Arfken CL, Lichtenberg PA, Tancer ME. Cognitive Impairment and Depression Predict Mortality in Medically Ill Older Adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1 mars 1999;54(3):M152-6.

205. Walsh JS. Survival of Outpatients with Alzheimer-type Dementia. Annals of Internal Medicine. 15 sept 1990;113(6):429.

206. Moritz DJ, Fox PJ, Luscombe FA, Kraemer HC. Neurological and Psychiatric Predictors of Mortality in Patients With Alzheimer Disease in California. Arch Neurol. 1 juill 1997;54(7):878-85.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

207. Connors MH, Ames D, Boundy K, Clarnette R, Kurrle S, Mander A, et al. Predictors of Mortality in Dementia: The PRIME Study. Journal of Alzheimer's Disease. 1 janv 2016;52(3):967-74.

208. Samson WN, Duijn CM van, Hop WCJ, Hofman A. Clinical Features and Mortality in Patients with Early-Onset Alzheimer's Disease. ENE. 1996;36(2):103-6.

209. Burns A, Lewis G, Jacoby R, Levy R. Factors affecting survival in Alzheimer's disease. Psychol Med. mai 1991;21(2):363-70.

210. Scarmeas N, Brandt J, Blacker D, Albert M, Hadjigeorgiou G, Dubois B, et al. Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease. Arch Neurol. déc 2007;64(12):1755-61.

211. D'Onofrio G, Panza F, Sancarlo D, Paris FF, Cascavilla L, Mangiacotti A, et al. Delusions in Patients with Alzheimer's Disease: A Multidimensional Approach. Journal of Alzheimer's Disease. 1 janv 2016;51(2):427-37.

212. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, Oh ES, Geda YE, Lyketsos CG. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer's Disease. Am J Geriatr Psychiatry [Internet]. juill 2013 [cité 3 févr 2016];21(7). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428504/

213. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry. avr 2015;172(4):323-34.

214. Teng E, Lu PH, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24(4):253-9.

215. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. Arch Neurol. août 2004;61(8):1290-3.

216. Van der Mussele S, Fransen E, Struyfs H, Luyckx J, Mariën P, Saerens J, et al. Depression in mild cognitive impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: a longitudinal study. J Alzheimers Dis. 2014;42(4):1239-50.

217. Pink A, Stokin GB, Bartley MM, Roberts RO, Sochor O, Machulda MM, et al. Neuropsychiatric symptoms, APOE 4, and the risk of incident dementia: A population-based study. Neurology. 3 mars 2015;84(9):935-43.

218. Rozzini L, Chilovi BV, Trabucchi M, Padovani A. Depression is unrelated to conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment. Arch Neurol. mars 2005;62(3):505-6.

219. Ramakers IHGB, Visser PJ, Aalten P, Kester A, Jolles J, Verhey FRJ. Affective symptoms as predictors of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment: a 10-year follow-up study. Psychological Medicine. juill 2010;40(7):1193-201.

220. Chan CK, Soldan A, Pettigrew C, Wang M-C, Wang J, Albert MS, et al. Depressive symptoms in relation to clinical symptom onset of mild cognitive impairment. International Psychogeriatrics. avr 2019;561-9.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

221. Bae JB, Kim YJ, Han JW, Kim TH, Park JH, Lee SB, et al. Incidence of and Risk Factors for Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment in Korean Elderly. DEM. 2015;39(1-2):105-15.

222. Royall DR, Palmer RF. Alzheimer pathology does not mediate the association between depressive symptoms and subsequent cognitive decline. Alzheimers Dement. mai 2013;9(3):318-25.

223. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, O'Brien JT, Poggesi A, et al. Depressive symptoms predict cognitive decline and dementia in older people independently of cerebral white matter changes: the LADIS study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 nov 2013;84(11):1250-4.

224. Zahodne LB, Gongvatana A, Cohen R, Ott BR, Tremont G. Are Apathy and Depression Independently Associated with Longitudinal Trajectories of Cortical Atrophy in Mild Cognitive Impairment? Am J Geriatr Psychiatry. nov 2013;21(11):1098-106.

225. Richard E, Reitz C, Honig LS, Schupf N, Tang MX, Manly JJ, et al. Late Life Depression, Mild Cognitive Impairment and Dementia. JAMA Neurol. 1 mars 2013;70(3):374-82.

226. Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, Hernàndez-Ferràndiz M, Lozano-Gallego M, et al. Evolution of Depressive Symptoms in Alzheimer Disease. Alzheimer Disease & Associated Disorders. 1 avr 2003;17(2):77-85.

227. Ojagbemi A. Relationship Between Cognitive Dysfunction and Behavioural Symptoms in Nigerian Patients with Parkinson's Disease No dementia. Journal of Parkinson's Disease. 1 janv 2013;3(3):293-300.

228. Apostolova LG, Di LJ, Duffy EL, Brook J, Elashoff D, Tseng C-H, et al. Risk factors for behavioral abnormalities in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;37(0):315-26.

229. Steinberg M, Corcoran C, Tschanz J t., Huber C, Welsh-Bohmer K, Norton M c., et al. Risk factors for neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. Int J Geriat Psychiatry. 1 sept 2006;21(9):824-30.

230. Wisdom NM, Callahan JL, Hawkins KA. The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis. Neurobiology of Aging. 1 janv 2011;32(1):63-74.

231. Lipnicki DM, Crawford JD, Dutta R, Thalamuthu A, Kochan NA, Andrews G, et al. Age-related cognitive decline and associations with sex, education and apolipoprotein E genotype across ethnocultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study. PLoS Med [Internet]. 21 mars 2017;14(3). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360220/

232. Seripa D, Panza F, Franceschi M, D'Onofrio G, Solfrizzi V, Dallapiccola B, et al. Non-apolipoprotein E and apolipoprotein E genetics of sporadic Alzheimer's disease. Ageing Res Rev. juill 2009;8(3):214-36.

233. Holmes C, Levy R, McLoughlin DM, Powell JF, Lovestone S. Apolipoprotein E: non-cognitive symptoms and cognitive decline in late onset Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. déc 1996;61(6):580.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

234. Burke SL, Maramaldi P, Cadet T, Kukull W. Neuropsychiatric symptoms and Apolipoprotein E: Associations with eventual Alzheimer's disease development. Arch Gerontol Geriatr. 2016;65:231-8.

235. Pritchard AL, Harris J, Pritchard CW, Coates J, Haque S, Holder R, et al. The effect of the apolipoprotein E gene polymorphisms and haplotypes on behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. févr 2007;78(2):123-6.

236. Liu C-Y, Hong C-J, Liu T-Y, Lin K-N, Wang P-N, Chi C-W, et al. Lack of association between the apolipoprotein E genotype and depression in Alzheimer's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2002;15(1):20-3.

237. Monastero R, Mariani E, Camarda C, Ingegni T, Averna MR, Senin U, et al. Association between apolipoprotein E ε4 allele and apathy in probable Alzheimer's disease. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2006;113(1):59-63.

238. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a « thrifty » allele? Ann Hum Genet. juill 1999;63(Pt 4):301-10.

239. Tishkoff SA, Reed FA, Friedlaender FR, Ehret C, Ranciaro A, Froment A, et al. The genetic structure and history of Africans and African Americans. Science. 22 mai 2009;324(5930):1035-44.

240. Guerchet M, Houinato D, Paraiso MN, von Ahsen N, Nubukpo P, Otto M, et al. Cognitive impairment and dementia in elderly people living in rural Benin, west Africa. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;27(1):34-41.

241. Gureje O, Ogunniyi A, Baiyewu O, Price B, Unverzagt FW, Evans RM, et al. APOE ε4 Is Not Associated with Alzheimer's Disease in Elderly Nigerians. Ann Neurol. janv 2006;59(1):182-5.

242. Hall K, Unverzagt FW, Hendrie HC, Gureje O, Gao S, Hui SL, et al. Risk Factors and Alzheimer's Disease: A Comparative Study of Two Communities. Aust N Z J Psychiatry. 1 oct 1998;32(5):698-706.

243. Chen C-H, Mizuno T, Elston R, Kariuki MM, Hall K, Unverzagt F, et al. A comparative study to screen dementia and APOE genotypes in an ageing East African population. Neurobiol Aging. mai 2010;31(5):732-40.

244. Reitz C, Jun G, Naj A, Rajbhandary R, Vardarajan BN, Wang L-S, et al. Variants in the ATP-Binding Cassette Transporter (ABCA7), Apolipoprotein E ε4, and the Risk of Late-Onset Alzheimer Disease in African Americans. JAMA. 10 avr 2013;309(14):1483-92.

245. Murrell JR, Price B, Lane KA, Baiyewu O, Gureje O, Ogunniyi A, et al. Association of Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease in African Americans. Arch Neurol. mars 2006;63(3):431-4.

246. Stewart R, Russ C, Richards M, Brayne C, Lovestone S, Mann A. Apolipoprotein E Genotype, Vascular Risk and Early Cognitive Impairment in an African Caribbean Population. DEM. 2001;12(4):251-6.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

247. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Coker LH. Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: The ARIC MRI Study. Alzheimer's & Dementia. 1 mai 2009;5(3):207-14.

248. Sawyer K, Sachs-Ericsson N, Preacher KJ, Blazer DG. Racial Differences in the Influence of the APOE Epsilon 4 Allele on Cognitive Decline in a Sample of Community-Dwelling Older Adults. GER. 2009;55(1):32-40.

249. Hendrie HC, Murrell J, Baiyewu O, Lane KA, Purnell C, Ogunniyi A, et al. APOE ε4 and the risk for Alzheimer disease and cognitive decline in African Americans and Yoruba. Int Psychogeriatr. juin 2014;26(6):977-85.

250. Eker E, Ertan T. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Eastern and Southeastern Europe and the Middle East. International Psychogeriatrics. juill 2000;12(S1):409-13.

251. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. Int Psychogeriatr. 1996;8 Suppl 3:497-500.

252. Homma A, Woo JI, Chiu HFK, Hoek KE. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Japan and the Asian Pacific Region. International Psychogeriatrics. juill 2000;12(S1):419-22.

253. Mangone CA, Bueno AA, Allegri R, Arizaga R, Nitrini R, Ventura R, et al. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Latin America. International Psychogeriatrics. juill 2000;12(S1):415-8.

254. Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. Am J Psychiatry. nov 2005;162(11):2022-30.

255. Mushi D, Rongai A, Paddick S-M, Dotchin C, Mtuya C, Walker R. Social representation and practices related to dementia in Hai District of Tanzania. BMC Public Health. 19 mars 2014;14:260.

256. Saxena S, Thornicroft G, Knapp M, Whiteford H. Resources for mental health: scarcity, inequity, and inefficiency. Lancet. 8 sept 2007;370(9590):878-89.

257. Bower JH, Zenebe G. Neurologic services in the nations of Africa. Neurology. 8 févr 2005;64(3):412-5.

258. Dotchin CL, Akinyemi RO, Gray WK, Walker RW. Geriatric medicine: services and training in Africa. Age Ageing. 1 janv 2013;42(1):124-8.

259. WHO. WHO | ATLAS Country Resources for Neurological Disorders [Internet]. WHO. 2017 [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/mental_health/neurology/atlas_second_edition/en/

260. Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-Analysis of Psychosocial Interventions for Caregivers of People with Dementia. Journal of the American Geriatrics Society. 1 mai 2003;51(5):657-64.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

261. Kehoua G, Dubreuil CM, Ndamba-Bandzouzi B, Guerchet M, Mbelesso P, Dartigues JF, et al. From the social representation of the people with dementia by the family carers in Republic of Congo towards their conviction by a customary jurisdiction, preliminary report from the EPIDEMCA-FU study. International Journal of Geriatric Psychiatry. 1 nov 2016;31(11):1254-5.

262. Pilleron S, Clément J-P, Ndamba-Bandzouzi B, Mbelesso P, Dartigues J-F, Preux P-M, et al. Is dependent personality disorder associated with mild cognitive impairment and dementia in Central Africa? A result from the EPIDEMCA programme. International Psychogeriatrics. févr 2015;27(2):279-88.

263. Pilleron S, Jésus P, Desport J-C, Mbelesso P, Ndamba-Bandzouzi B, Clément J-P, et al. Association between mild cognitive impairment and dementia and undernutrition among elderly people in Central Africa: some results from the EPIDEMCA (Epidemiology of Dementia in Central Africa) programme. British Journal of Nutrition. juill 2015;114(2):306-15.

264. Pilleron S, Desport J-C, Jésus P, Mbelesso P, Ndamba-Bandzouzi B, Dartigues J-F, et al. Diet, alcohol consumption and cognitive disorders in Central Africa: A study from the EPIDEMCA program. J Nutr Health Aging. 1 juin 2015;19(6):657-67.

265. Kehoua G, Dubreuil C-M, Ndamba-Bandzouzi B, Guerchet M, Mbelesso P, Dartigues J-F, et al. People with Dementia in Sub-Saharan Africa: From Support to Abuse by Caregivers: Results of EPIDEMCA-FU Program in Congo. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. avr 2019;9(1):163-75.

266. Samba H, Guerchet M, Ndamba-Bandzouzi B, Mbelesso P, Lacroix P, Dartigues J-F, et al. Dementia-associated mortality and its predictors among older adults in sub-Saharan Africa: results from a 2-year follow-up in Congo (the EPIDEMCA-FU study). Age Ageing. 2016;45(5):681-7.

267. WHO. OMS | République centrafricaine [Internet]. WHO. 2016 [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/countries/caf/fr/

268. WHO Regional office for Africa. African Health Observatory: CONGO Factsheet of Health Statistics 2018 [Internet]. African Health Observatory. 2018 [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: http://www.aho.afro.who.int/en

269. World Population Prospects - Population Division - United Nations [Internet]. 2017 [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: https://population.un.org/wpp/Download/Other/Documentation/

270. Ministère de la Santé Publique et de la Population, République Centrafricaine. Plan National de Développement 2006-2015 République Centrafricaine. 2006.

271. République centrafricaine • Fiche pays • PopulationData.net [Internet]. PopulationData.net. [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: https://www.populationdata.net/pays/republique-centrafricaine/

272. OMS | Congo [Internet]. WHO. 2019 [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/workforcealliance/countries/cog/fr/

273. Gaimard M, Libali B. Vieillissement et conditions de vie des personnes âgées en République du Congo | Vieillissement de la population dans les pays du Sud [Internet].

Licence CC BY-NC-ND 3.0

2011 [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: http://www.ceped.org/cdrom/meknes/spipf46b.html

274. Guerchet M, Mbelesso P, Ndamba-Bandzouzi B, Pilleron S, Desormais I, Lacroix P, et al. Epidemiology of dementia in Central Africa (EPIDEMCA): protocol for a multicentre population-based study in rural and urban areas of the Central African Republic and the Republic of Congo. Springerplus. 2014;3:338.

275. Hall K, Hendrie H, Brittain H, Norton J. The development of a dementia screening interview in two distinct languages. International Journal of Methods in psychiatric research. 1993;3:1-28.

276. Copeland JR, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGECAT. Psychol Med. févr 1986;16(1):89-99.

277. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision [Internet]. 2000 [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: http://behavenet.com/diagnostic-and-statistical-manual-mental-disorders-fourth-edition-text-revision

278. Zazzo R. Test des deux barrages. Actualités Pédagogiques et Psychologiques. Neuchâtel, Delachaux & Niestlé. In 1974.

279. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. Neurology. 6 janv 1988;38(6):900-3.

280. Isaacs B, Kennie AT. The Set Test as an Aid to the Detection of Dementia in Old People. The British Journal of Psychiatry. 1 oct 1973;123(575):467-70.

281. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. juill 1984;34(7):939-44.

282. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. Journal of Internal Medicine. 2004;256(3):183-94.

283. Lacoste L, Trivalle C. Echelles d'évaluation de la dépression en consultation gérontologique. /data/revues/16274830/00050026/44/. 18 févr 2008;5(26):44-51.

284. Edjolo A, Ndamba Bandzouzi B, Mbelesso P, Clément J, Pilleron S, Guerchet M, et al. Development and evaluation of the Central Africa Dependency Scale (CA-D) for dementia diagnosis in older with Item Response Theory: the EPIDEMCA study. Alzheimer's & Dementia. 1 juill 2017;P735-6.

285. Paraïso MN, Houinato D, Guerchet M, Aguèh V, Nubukpo P, Preux P-M, et al. Validation of the use of historical events to estimate the age of subjects aged 65 years and over in Cotonou (Benin). Neuroepidemiology. 2010;35(1):12-6.

286. World Health Organisation. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. In 2013.

287. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

288. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 11 déc 2012;126(24):2890-909.

289. Persson G, Skoog I. A prospective population study of psychological risk factors for late onset dementia. 1996;(11):15-22.

290. Loas G, Monestes J-L, Wallier J, Berthoz S, Corcos M. [The Dependent Personality Questionnaire (DPQ): French translation and validation study in a population of 138 hospitalized psychiatric patients]. Encephale. avr 2010;36(2):111-5.

291. Radloff LS. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. Applied Psychological Measurement. 1 juin 1977;1(3):385-401.

292. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2009;18(1):11-30.

293. Yochim BP, Mueller AE, Segal DL. Late life anxiety is associated with decreased memory and executive functioning in community dwelling older adults. Journal of Anxiety Disorders. 1 août 2013;27(6):567-75.

294. Potvin O, Forget H, Grenier S, Préville M, Hudon C. Anxiety, Depression, and 1-Year Incident Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2011;59(8):1421-8.

295. Pietrzak RH, Maruff P, Woodward M, Fredrickson J, Fredrickson A, Krystal JH, et al. Mild Worry Symptoms Predict Decline in Learning and Memory in Healthy Older Adults. Am J Geriatr Psychiatry. mars 2012;20(3):266-75.

296. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. Int J Geriatr Psychiatry. févr 2008;23(2):170-7.

297. Spalletta G, Musicco M, Padovani A, Rozzini L, Perri R, Fadda L, et al. Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated patients with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. nov 2010;18(11):1026-35.

298. Devanand DP. The interrelations between psychosis, behavioral disturbance, and depression in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. nov 1999;13(2):S3-8.

299. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. Br J Psychiatry. mai 2013;202(5):329-35.

300. Burton C, Campbell P, Jordan K, Strauss V, Mallen C. The association of anxiety and depression with future dementia diagnosis: a case-control study in primary care. Fam Pract. févr 2013;30(1):25-30.

301. Ott BR, Lapane KL, Gambassi G. Gender differences in the treatment of behavior problems in Alzheimer's disease. SAGE Study Group. Systemic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology. Neurology. 25 janv 2000;54(2):427-32.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

302. Guerchet M, Mouanga AM, M'belesso P, Tabo A, Bandzouzi B, Paraïso MN, et al. Factors associated with dementia among elderly people living in two cities in Central Africa: the EDAC multicenter study. J Alzheimers Dis. 2012;29(1):15-24.

303. Hamson DK, Roes MM, Galea LAM. Sex Hormones and Cognition: Neuroendocrine Influences on Memory and Learning. Compr Physiol. 13 2016;6(3):1295-337.

304. Xing Y, Qin W, Li F, Jia X-F, Jia J. Associations between sex hormones and cognitive and neuropsychiatric manifestations in vascular dementia (VaD). Arch Gerontol Geriatr. févr 2013;56(1):85-90.

305. Xing Y, Qin W, Li F, Jia X-F, Jia J. Apolipoprotein E ε4 status modifies the effects of sex hormones on neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012;33(1):35-42.

306. Ferretti MT, Iulita MF, Cavedo E, Chiesa PA, Schumacher Dimech A, Santuccione Chadha A, et al. Sex differences in Alzheimer disease - the gateway to precision medicine. Nat Rev Neurol. août 2018;14(8):457-69.

307. Hall JR, Wiechmann AR, Johnson LA, Edwards M, Barber RC, Cunningham R, et al. Total Cholesterol and Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: the Impact of Level and Gender. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;38(0):300-9.

308. Colombo D, Caltagirone C, Padovani A, Sorbi S, Spalletta G, Simoni L, et al. Gender Differences in Neuropsychiatric Symptoms in Mild to Moderate Alzheimer's Disease Patients Undergoing Switch of Cholinesterase Inhibitors: A Post Hoc Analysis of the EVOLUTION Study. J Womens Health (Larchmt). nov 2018;27(11):1368-77.

309. Xing Y, Tang Y, Jia J. Sex Differences in Neuropsychiatric Symptoms of Alzheimer's Disease: The Modifying Effect of Apolipoprotein E ε4 Status. Behav Neurol [Internet]. 2015 [cité 9 mai 2019];2015. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619911/

310. Kitamura T, Kitamura M, Hino S, Tanaka N, Kurata K. Gender Differences in Clinical Manifestations and Outcomes Among Hospitalized Patients With Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. J Clin Psychiatry. 15 déc 2012;73(12):1548-54.

311. Ono T, Tamai A, Takeuchi D, Tamai Y, Iseki H, Fukushima H, et al. Predictors of length of stay in a ward for demented elderly: gender differences. Psychogeriatrics. 2010;10(3):153-9.

312. Selbæk G, Kirkevold Ø, Engedal K. The prevalence of psychiatric symptoms and behavioural disturbances and the use of psychotropic drugs in Norwegian nursing homes. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2007;22(9):843-9.

313. Zuidema SU, de Jonghe JFM, Verhey FRJ, Koopmans RTCM. Predictors of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients: influence of gender and dementia severity. Int J Geriatr Psychiatry. oct 2009;24(10):1079-86.

314. Brodaty H, Draper B, Saab D, Low LF, Richards V, Paton H, et al. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. Int J Geriatr Psychiatry. mai 2001;16(5):504-12.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

315. Schreiner AS. Aggressive behaviors among demented nursing home residents in Japan. Int J Geriatr Psychiatry. févr 2001;16(2):209-15.

316. Clément J-P, Darthout N, Nubukpo P. Événements de vie, personnalité et démence. Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement. 1 juin 2003;1(2):129-38.

317. Hinton L, Farias ST, Wegelin J. Neuropsychiatric symptoms are associated with disability in cognitively impaired Latino elderly with and without dementia: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. Int J Geriatr Psychiatry. janv 2008;23(1):102-8.

318. Adewuya AO, Atilola O, Ola BA, Coker OA, Zachariah MP, Olugbile O, et al. Current prevalence, comorbidity and associated factors for symptoms of depression and generalised anxiety in the Lagos State Mental Health Survey (LSMHS), Nigeria. Comprehensive Psychiatry. 1 févr 2018;81:60-5.

319. Saito T, Murata C, Saito M, Takeda T, Kondo K. Influence of social relationship domains and their combinations on incident dementia: a prospective cohort study. J Epidemiol Community Health. 1 janv 2018;72(1):7-12.

320. Bennett DA, Schneider JA, Tang Y, Arnold SE, Wilson RS. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. The Lancet Neurology. 1 mai 2006;5(5):406-12.

321. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. Lancet. 15 avr 2000;355(9212):1315-9.

322. Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, Hybels CF, Blazer DG. Trajectory Classes of Depressive Symptoms in a Community Sample of Older Adults. Acta Psychiatr Scand. juin 2012;125(6):492-501.

323. Santini ZI, Koyanagi A, Tyrovolas S, Mason C, Haro JM. The association between social relationships and depression: a systematic review. J Affect Disord. 1 avr 2015;175:53-65.

324. Lubben J, Blozik E, Gillmann G, Iliffe S, von Renteln Kruse W, Beck JC, et al. Performance of an abbreviated version of the Lubben Social Network Scale among three European community-dwelling older adult populations. Gerontologist. août 2006;46(4):503-13.

325. Evans IEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, Woods RT, Brayne C, Clare L. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in older people with depression and anxiety. Aging & Mental Health. 6 déc 2018;0(0):1-10.

326. Corrigan PW, Rao D. On the Self-Stigma of Mental Illness: Stages, Disclosure, and Strategies for Change. Can J Psychiatry. août 2012;57(8):464-9.

327. Thomas P, Hazif-Thomas C, Clément J-P. La plainte familiale dans la démence d'Alzheimer. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. 1 juin 2005;5(27):33-8.

328. Cacioppo JT, Hawkley LC. Perceived social isolation and cognition. Trends in Cognitive Sciences. 1 oct 2009;13(10):447-54.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

329. Luanaigh CÓ, Lawlor BA. Loneliness and the health of older people. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2008;23(12):1213-21.

330. Kiely K, Mortby M, Anstey K. Differential associations between sensory loss and neuropsychiatric symptoms in adults with and without a neurocognitive disorder. - PubMed - NCBI. Int Psychogeriatrics. 2017;1-12.

331. Linszen MMJ, Brouwer RM, Heringa SM, Sommer IE. Increased risk of psychosis in patients with hearing impairment: Review and meta-analyses. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 1 mars 2016;62:1-20.

332. Vance DE, Burgio LD, Roth DL, Stevens AB, Fairchild JK, Yurick A. Predictors of agitation in nursing home residents. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. mars 2003;58(2):P129-137.

333. Cosh S, Carriere I, Daien V, Amieva H, Tzourio C, Delcourt C, et al. The relationship between hearing loss in older adults and depression over 12 years: Findings from the Three-City prospective cohort study. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2018;33(12):1654-61.

334. Fortunato S, Forli F, Guglielmi V, De Corso E, Paludetti G, Berrettini S, et al. A review of new insights on the association between hearing loss and cognitive decline in ageing. Acta Otorhinolaryngol Ital. juin 2016;36(3):155-66.

335. Amieva H, Ouvrard C, Giulioli C, Meillon C, Rullier L, Dartigues J-F. Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. Journal of the American Geriatrics Society. 2015;63(10):2099-104.

336. Bernabei R, Bonuccelli U, Maggi S, Marengoni A, Martini A, Memo M, et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults: questions and answers. Aging Clin Exp Res. 1 déc 2014;26(6):567-73.

337. Davies HR, Cadar D, Herbert A, Orrell M, Steptoe A. Hearing Impairment and Incident Dementia: Findings from the English Longitudinal Study of Ageing. J Am Geriatr Soc. sept 2017;65(9):2074-81.

338. Deal JA, Betz J, Yaffe K, Harris T, Purchase-Helzner E, Satterfield S, et al. Hearing Impairment and Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults: The Health ABC Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. mai 2017;72(5):703-9.

339. Erber NP, Scherer SC. Sensory Loss and Communication Difficulties in the Elderly. Australasian Journal on Ageing. 1 févr 1999;18(1):4-9.

340. Schneider JM, Gopinath B, McMahon CM, Leeder SR, Mitchell P, Wang JJ. Dual sensory impairment in older age. J Aging Health. déc 2011;23(8):1309-24.

341. Viljanen A, Törmäkangas T, Vestergaard S, Andersen-Ranberg K. Dual sensory loss and social participation in older Europeans. Eur J Ageing. 2014;11(2):155-67.

342. Panza F, Frisardi V, Seripa D, D'Onofrio G, Santamato A, Masullo C, et al. Apolipoprotein E genotypes and neuropsychiatric symptoms and syndromes in late-onset Alzheimer's disease. Ageing Research Reviews. 1 janv 2012;11(1):87-103.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

343. Ungar L, Altmann A, Greicius MD. Apolipoprotein E, Gender, and Alzheimer's Disease: An Overlooked, but Potent and Promising Interaction. Brain Imaging Behav. juin 2014;8(2):262-73.

344. Heise V, Filippini N, Trachtenberg AJ, Suri S, Ebmeier KP, Mackay CE. Apolipoprotein E genotype, gender and age modulate connectivity of the hippocampus in healthy adults. Neuroimage. sept 2014;98:23-30.

345. Damoiseaux JS, Seeley WW, Zhou J, Shirer WR, Coppola G, Karydas A, et al. Gender Modulates the APOE ε4 Effect in Healthy Older Adults: Convergent Evidence from Functional Brain Connectivity and Spinal Fluid Tau Levels. J Neurosci. 13 juin 2012;32(24):8254-62.

346. Fleisher A, Grundman M, Jack CR, Petersen RC, Taylor C, Kim HT, et al. Sex, Apolipoprotein E ε4 Status, and Hippocampal Volume in Mild Cognitive Impairment. Arch Neurol. 1 juin 2005;62(6):953-7.

347. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, Knopman DS, Christianson TJH, Pankratz VS, et al. Baseline Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study. AJP. 1 mai 2014;171(5):572-81.

348. Forrester SN, Gallo JJ, Smith GS, Leoutsakos J-MS. Patterns of Neuropsychiatric Symptoms in MCI and Risk of Dementia. Am J Geriatr Psychiatry. févr 2016;24(2):117-25.

349. Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, Lacombe J-M, Dartigues J-F, Ritchie K, et al. Depression History, Depressive Symptoms, and Incident Dementia: The 3C Study. Journal of Alzheimer's Disease. 1 janv 2011;26(1):27-38.

350. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. Neurology. 8 mai 2007;68(19):1596-602.

351. Brodaty H, Heffernan M, Draper B, Reppermund S, Kochan NA, Slavin MJ, et al. Neuropsychiatric Symptoms in Older People with and without Cognitive Impairment. Journal of Alzheimer's Disease. 1 janv 2012;31(2):411-20.

352. Sheline YI, Barch DM, Garcia K, Gersing K, Pieper C, Welsh-Bohmer K, et al. Cognitive Function in Late Life Depression: Relationships to Depression Severity, Cerebrovascular Risk Factors and Processing Speed. Biological Psychiatry. 1 juill 2006;60(1):58-65.

353. Yaffe K, Blackwell T, Gore R, Sands L, Reus V, Browner WS. Depressive Symptoms and Cognitive Decline in Nondemented Elderly Women: A Prospective Study. Arch Gen Psychiatry. 1 mai 1999;56(5):425-30.

354. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, et al. The Nature and Determinants of Neuropsychological Functioning in Late-LifeDepression. Arch Gen Psychiatry. 1 juin 2004;61(6):587-95.

355. Zandi T. Relationship between subjective memory complaints, objective memory performance, and depression among older adults. Am J Alzheimers Dis Other Demen. déc 2004;19(6):353-60.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

356. Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, Lavretsky H, Kumar A. Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. Archives of Clinical Neuropsychology. 1 oct 2006;21(7):669-76.

357. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, Gianni W, Sancesario G, Caltagirone C, et al. Neuropsychiatric Predictors of Progression from Amnestic-Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: The Role of Depression and Apathy. Journal of Alzheimer's Disease. 24 mars 2010;20(1):175-83.

358. Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: The Cache County Dementia Progression Study. Am J Psychiatry. 1 mai 2015;172(5):460-5.

359. Visser PJ, Verhey FRJ. Mild cognitive impairment as predictor for Alzheimer's disease in clinical practice: effect of age and diagnostic criteria. Psychological Medicine. janv 2008;38(1):113-22.

360. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. Neurology. 9 janv 2001;56(1):37-42.

361. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. mars 1999;56(3):303-8.

362. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a Risk Factor for Alzheimer Disease: The MIRAGE Study. Arch Neurol. 1 mai 2003;60(5):753-9.

363. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and Risk for Alzheimer Disease. Arch Gen Psychiatry. mai 2006;63(5):530-8.

364. Amieva H, Letenneur L, Dartigues J-F, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alchée-Birée F, et al. Annual Rate and Predictors of Conversion to Dementia in Subjects Presenting Mild Cognitive Impairment Criteria Defined according to a Population-Based Study. DEM. 2004;18(1):87-93.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexes

Annexe 1. Version réduite du NPI (NPI-Q) 240
Annexe 2. Résultats complémentaires Etude 3 : mortalité, déclin cognitif et troubles du comportement 247
Annexe 3. Résumé Projet d'intervention sur les aidants de personnes avec démence ... 250

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 1. Version réduite du NPI (NPI-Q)

Nom du patient : Age : Date de l'évaluation :

Le but de l'Inventaire NeuroPsychiatrique (NPI) est de recueillir des informations sur la présence, la gravité et le retentissement des troubles du comportement. Le NPI permet d'évaluer 12 types de comportement différents.

PRESENCE :

La présence de chaque trouble du comportement est évaluée par une question.
Les questions se rapportent aux **changements** de comportement du patient qui sont apparus depuis le début de la maladie ou depuis la dernière évaluation.
Si le sujet (votre femme, votre mari, ou la personne que vous aidez) ne présente pas ce trouble, entourez la réponse **NON** et passez à la question suivante.

GRAVITE :

Si le sujet présente ce trouble entourez la réponse **OUI** et évaluez la **GRAVITE** du trouble du comportement avec l'échelle suivante.

1. **Léger :** changement peu perturbant
2. **Moyen :** changement plus perturbant
3. **Important :** changement très perturbant

RETENTISSEMENT :

Pour chaque trouble du comportement qui est présent, il vous est aussi demandé d'évaluer le RETENTISSEMENT, c'est-à-dire à quel point ce comportement est éprouvant pour vous, selon l'échelle suivante.

0. **Pas du tout**
1. **Minimum**
2. **Légèrement**
3. **Modérément**
4. **Sévèrement**
5. **Très sévèrement, extrêmement**

Licence CC BY-NC-ND 3.0

RECAPITULATIF

Nom du patient : **Age :** **Date de l'évaluation :**

Type de relation avec le patient :
X très proche/ prodigue des soins quotidiens
X proche/ s'occupe souvent du patient
X pas très proche/ donne seulement le traitement ou a peu d'interactions avec le patient

Items	**NA**	**Absent**	**Gravité**			**Retentissement**					
Idées délirantes	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
Hallucinations	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
Agitation / agressivité	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
Dépression / dysphorie	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
Anxiété	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
Exaltation de l'humeur / euphorie	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
Apathie / indifférence	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	
Désinhibition	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
Irritabilité/instabilité	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
Comportement moteur aberrant	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
Sommeil / troubles du sommeil	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	
Appétit / troubles de l'appétit	X	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5
SCORE TOTAL			/36			/60					

NA = question inadaptée (non applicable)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IDEES DÉLIRANTES

« Le patient/la patiente croit-il/elle des choses dont vous savez qu'elles ne sont pas vraies ? Par exemple, il/elle insiste sur le fait que des gens essaient de lui faire du mal ou de le/la voler. A-t-il/elle dit que des membres de sa famille ne sont pas les personnes qu'ils prétendent être ou qu'ils ne sont pas chez eux dans sa maison ? Est-il/elle vraiment convaincu(e) de la réalité de ces choses »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

HALLUCINATIONS

« Le patient/la patiente a-t-il/elle des hallucinations ? Par exemple, a-t-il/elle des visions ou entend-il/elle des voix ? Semble-t-il/elle voir, entendre ou percevoir des choses qui n'existent pas ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important** ?
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

AGITATION / AGRESSIVITE

« Y-a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse de coopérer ou ne laisse pas les gens l'aider ? Est-il difficile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

Licence CC BY-NC-ND 3.0

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

DEPRESSION / DYSPHORIE

Le patient/la patiente semble-t-il/elle triste ou déprimé(e)? Dit-il/elle qu'il/elle se sent triste ou déprimé(e)?

NON (score = 0) Passez à la question suivante OUI : Evaluez la gravité NA = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

ANXIETE

« Le patient/la patiente est-il/elle très nerveux(se), inquiet(ète) ou effrayé(e) sans raison apparente ? Semble-t-il/elle très tendu(e) ou a-t-il/elle du mal à rester en place ? A-t-il/elle peur d'être séparé(e) de vous ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

EXALTATION DE L'HUMEUR / EUPHORIE

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle trop joyeux(se) ou heureux(se) sans aucune raison ? (Il ne s'agit pas de la joie tout à fait normale que l'on éprouve lorsque l'on voit des amis, reçoit des cadeaux ou passe du temps en famille). Il s'agit plutôt de savoir si le patient/la patiente présente une bonne humeur anormale et constante, ou s'il/elle trouve drôle ce qui ne fait pas rire les autres ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

Licence CC BY-NC-ND 3.0

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

APATHIE / INDIFFERENCE

« Le patient/la patiente semble-il/elle montrer moins d'intérêt pour ses activités ou pour son entourage ? N'a-t-il/elle plus envie de faire des choses ou manque-t-il/elle de motivation pour entreprendre de nouvelles activités ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

DESINHIBITION

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle agir de manière impulsive, sans réfléchir ? Dit-il/elle ou fait-il/elle des choses qui, en général, ne se font pas ou ne se disent pas en public ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IRRITABILITE / INSTABILITE DE L'HUMEUR

« Le patient/la patiente est-il/elle irritable, faut-il peu de choses pour le/la perturber ? Est-il/elle d'humeur très changeante ? Se montre-t-il/elle anormalement impatient(e) ? »
NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

COMPORTEMENT MOTEUR ABERRANT

« Le patient/la patiente fait-il/elle les cent pas, refait-il/elle sans cesse les mêmes choses comme par exemple ouvrir les placards ou les tiroirs, ou tripoter sans arrêt des objets ? »
NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

SOMMEIL

« Est-ce que le patient/la patiente a des problèmes de sommeil ?
(Ne pas tenir compte du fait qu'il/elle se lève uniquement une fois ou deux par nuit seulement pour se rendre aux toilettes et se rendort ensuite immédiatement)
Est-il/elle debout la nuit ? Est-ce qu'il/elle erre la nuit, s'habille ou dérange votre sommeil ? »
NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

APPETIT / TROUBLES DE L'APPETIT

« Est-ce qu'il y a eu des changements dans son appétit, son poids ou ses habitudes alimentaires ? (Coter NA si le patient est incapable d'avoir un comportement alimentaire autonome et doit se faire nourrir)
Est-ce qu'il y a eu des changements dans le type de nourriture qu'il/elle préfère ? »
NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** : Evaluez la gravité **NA** = question non applicable

GRAVITE

1 – Léger	**2 – Moyen**	**3 – Important**
Changement peu important	Changement plus important	Changement très important

RETENTISSEMENT : A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ?

Pas du tout	0	Modérément	3
Minimum	1	Sévèrement	4
Légèrement	2	Très sévèrement, extrêmement	5

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2. Résultats complémentaires Etude 3 : mortalité, déclin cognitif et troubles du comportement

- **Mortalité à trois ans et troubles du comportement**

Parmi les sujets inclus et décédés après le suivi de 3 ans, il y avait significativement moins de sujets de sexe féminin, plus de sujets sans MCI ou démence et moins de personnes au stade léger de démence (voir tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques et statut cognitif des participants inclus ou non dans l'étude portant sur la mortalité à trois ans des sujets âgés avec ou sans troubles du comportement, EPIDEMCA-FU 2012-2015

	Etude de la mortalité à 3 ans		
Variables	**Sujets inclus (N = 119)**	**Sujets non inclus (N=5)**	**p**
	n (%) ou médiane [IQR]	**n (%) ou médiane [IQR]**	
Age (années)	76 [70-82]	69 [67-75]	0,11
Sexe féminin	93 (78,1)	5 (100,0)	0,58
Non scolarisés	92 (77,3)	5 (100,0)	0,58
Sujets en couple	92 (77,3)	3 (60,0)	0,33
Statut cognitif			
-Sans démence ni MCI	65 (55,6)	2 (40,0)	0,38
-MCI	20 (17,1)	2 (40,0)	
-Démence	32 (27,3)	1 (20,0)	
-Données manquantes	2	0	

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Le tableau 2 présente les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets inclus dans cette étude en fonction du statut vital après 3 ans de suivi.

Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets inclus dans cette étude en fonction du statut vital à 3 ans, EPIDEMCA-FU 2012-2015

	Statut vital à 3 ans (N=119)		
	Vivants (N=83)	**Décédés (N=36)**	
Caractéristiques	**n (%) ou médiane [IQR]**	**n (%) ou médiane [IQR]**	**p**
Sexe féminin	70 (84,3)	23 (63,9)	0,01
Age (années)	76 [70-81]	80,5 [70-85,5]	0,09
Sujets non scolarisés	67 (80,7)	25 (69,4)	0,17
Sujets en couple	67 (80,7)	25 (69,4)	0,17
Liens amicaux	48 (57,8)	18 (50,0)	0,43
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	74 (89,2)	33 (91,7)	0,43
Dénutrition	21 (25,3)	9 (25,0)	0,58
Hypertension artérielle	66 (79,5)	24 (66,7)	0,16
Diabète	8 (9,9)	5 (13,9)	0,52
Pas de consommation de tabac	65 (78,3)	29 (80,6)	0,72
Pas de consommation d'alcool	71 (85,5)	28 (77,8)	0,87
Audition normale	69 (83,1)	24 (66,7)	0,18
Vision normale	23 (27,7)	6 (16,7)	0,45
Difficultés à manger à sa faim	18 (21,7)	9 (25,0)	0,58
Handicap physique	30 (36,1)	20 (55,6)	0,03
Personnalité dépendante	21 (25,3)	10 (27,8)	0,58
Abus de substances psychoactives	15 (18,1)	11 (30,6)	0,11
Score d'indice du bonheur	8 [8-10]	8 [8-10]	0,73
Nombre d'évènements stressants de la vie entière	5 [4-7]	4 [3-5,5]	0,01
Statut cognitif			
Sans MCI ni démence	50 (61,7)	15 (41,7)	<0,01
MCI	17 (21,0)	3 (8,3)	
Démences	14 (17,3)	18 (50,0)	
Données manquantes	2	0	
Sévérité de la démence			
Léger	4 (28,6)	14 (77,8)	<0,01
Modéré	1 (7,1)	1 (5,5)	
Sévère	9 (64,3)	3 (16,7)	

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Déclin cognitif et troubles du comportement**

Le tableau 3 présente les caractéristiques sociodémographiques et statut cognitif des sujets inclus du Congo dans l'étude sur le déclin cognitif à 3 ans.

Tableau 3 : Caractéristiques sociodémographiques et statut cognitif des sujets inclus du Congo dans l'étude sur le déclin cognitif à 3 ans, EPIDEMCA-FU, 2012-2015

	Etude du déclin cognitif à 3 ans		
Variables	**Sujets inclus (N = 60)** **n (%) ou médiane [IQR]**	**Sujets non inclus (N=66)** **n (%) ou médiane [IQR]**	**p**
Age (années)	75 [69,5-80,5]	78 [72-84]	0,28
Sexe féminin	49 (81,7)	51 (77,3)	0,54
Non scolarisés	48 (80,0)	50 (75,8)	0,56
Sujets en couple	45 (75,0)	51 (77,3)	0,76
Statut cognitif			
-Sans MCI ni démence	45 (75,0)	24 (36,4)	
-MCI	15 (25,0)	7 (10,4)	
-Démence	0 (0,0)	33 (50,0)	<0,01
-Données manquantes	0	2 (3,0)	

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 3. Résumé Projet d'intervention sur les aidants de personnes avec démence

Nom du responsable du projet : Pierre-Marie PREUX Equipe de recherche : UMR INSERM 1094 NET (NeuroEpidémiologie Tropicale)

Intitulé du projet : **Etude pilote d'une intervention psychoéducative sur les aidants des sujets âgés déments en Afrique subsaharienne**

Les démences constituent un problème de santé publique d'ampleur croissante (OMS, 2017). Les pays en développement seront les plus touchés (OMS, 2017) avec une augmentation de plus de 70% du nombre de personnes affectées d'ici 2050 (Prince et al. 2015). En Afrique subsaharienne (ASS), le nombre de personnes atteintes de démences devrait passer de 2,7 en 2015 à 7,6 millions en 2050 (Guerchet et al. 2017). Les aidants, souvent la famille, constituent des alliés primordiaux dans la prise en charge. Pourtant comparativement à la population générale, ils sont plus susceptibles de souffrir de dépression et d'anxiété (Pinquart et al. 2003). Outre les problèmes mnésiques et d'autonomie, l'entourage doit faire face aux symptômes neuropsychiatriques qui affectent leur qualité de vie (Hazzan et al. 2015). En effet, les démences sont fortement associées à ces symptômes, dont des prévalences entre 88,4% et 90,6% ont été rapportées en ASS (Tanzanie, Nigéria) chez les personnes avec démence (Paddick et al. 2015 ; Baiyewu et al. 2012) et qui sont également prédicteurs d'une augmentation du fardeau des aidants (Paddick et al. 2015). La prise en charge des personnes touchées doit ainsi inclure une aide de l'aidant (Prince et al. 2016). De nombreux programmes de soutien aux aidants, tels que les interventions psychoéducatives, sont donc proposés dans les pays développés et ont montré des effets bénéfiques (Brodaty et al. 2003). Dans les pays africains, les aidants occupent une place encore plus importante dans la prise en charge (Guerchet et al. 2017). Les soins informels sont plus fréquents et les services de santé ne sont pas adaptés aux besoins des personnes atteintes de démence. Il convient donc de proposer pour ces pays des interventions adaptées à leur contexte. En ASS, aucune intervention n'a encore été réalisée avec/pour les aidants. Toutefois, certaines interventions efficaces ont déjà été proposées pour les pays en développement comme "Helping carers to care", une intervention de psychoéducation du groupe de recherche sur les démences 10/66, qui a montré des effets bénéfiques sur les patients et les aidants (Guerra et al. 2011). Cette intervention n'a jamais été réalisée en ASS et la mise en place voire les résultats de ce type d'intervention pourraient être influencés par des facteurs culturels (Burgio et al. 2003).

Le but de ce travail sera donc de réaliser une étude pilote de l'intervention psychoéducative

Licence CC BY-NC-ND 3.0

« Helping carers to care » sur 2 ans au Bénin, un pays d'Afrique de l'Ouest. Notre objectif principal est de réaliser une étude pilote de l'intervention "Helping carers to care" sur les aidants des personnes atteintes de démence au Bénin. Notre objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité des séances de psychoéducation sur la personne atteinte de démence et sur son aidant informel.

Afin de répondre aux recommandations du MRC, l'adaptation du contenu de « Helping carers to care » au contexte local se fera via un séminaire « Theory of Change ».

Il s'agira d'une étude randomisée en grappes avec permutation séquentielle, en insu avec analyse en intention de traiter, sur 2 groupes d'au moins 30 binômes (patient /aidant) dans la commune d'Adjohoun du département de l'Ouémé au Bénin. La méthode d'étude randomisée en grappes avec permutation séquentielle a été choisie pour des raisons éthiques et d'adhérence locale/politique afin que tous les groupes puissent recevoir l'intervention à la fin de l'étude ainsi que pour déterminer les freins et facteurs favorisants sa mise en place. L'identification des sujets avec démence sera réalisée en organisant des journées de dépistage avec l'aide des agents de santé locaux, spécifiquement formés dans ce but.

Une séance par semaine de 30 minutes à une heure sera organisée à domicile pendant 6 semaines par des agents communautaires locaux formés spécifiquement, suivie d'une évaluation par des épidémiologistes aussi formés. Ces séances auront pour cible l'aidant principal et la personne avec démence mais pourront aussi intégrer les autres membres de la famille vivant avec eux lorsqu'ils seront présents. Toutefois, seul l'aidant principal sera évalué pendant toute la durée de l'intervention. L'objectif de cette intervention est de fournir une éducation de base sur les démences et une formation spécifique sur la gestion des troubles du comportement. Le contenu de l'intervention sera constitué comme pour le modèle originel « Helping Carers to care » de 3 modules de formations, répartis comme suit :

- Module 1 – Évaluation de l'organisation de soins et de la connaissance des aidants (deux séances)

a) Déficiences cognitives et fonctionnelles ; b) Connaissance et compréhension des démences par les aidants informels ; c) L'organisation des soins (Qui sont les membres de la famille ? Qui vit avec la personne atteinte de démence ? Comment assistent-ils l'aidant principal ? Quels sont les troubles du comportement qui représentent le plus de difficultés ?)

- Module 2 - Éducation de base (deux séances)

a) Introduction générale sur la maladie ; b) À quoi s'attendre à l'avenir ; c) Quelles sont les causes de la démence et qu'est ce qui ne cause pas la démence ? d) Soins et traitements locaux.

- Module 3 - Formation sur les troubles du comportement les plus problématiques (deux séances).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les évaluations seront conduites avant, immédiatement après, puis 6 mois après l'intervention en utilisant les critères de jugement principaux et secondaires listés ci-dessous.

Le critère de jugement principal évaluant la faisabilité portera sur le nombre de séances effectivement réalisées. Les critères de jugement secondaires seront :

- ***Sur l'aidant***

1- Evolution entre l'inclusion et 6 mois (différences) du score de fardeau de l'aidant de Zarit, de l'échelle de comorbidités psychologiques (Self Reporting Questionnaire : SRQ-20), du score de retentissement des troubles du comportement sur l'aidant (inventaire neuropsychiatrique : NPI), du score de qualité de vie des aidants (WHOQOL BREF)

- ***Sur la personne atteinte de démence***

2- Evolution entre l'inclusion et 6 mois (différences) de l'échelle de qualité de vie de la personne atteinte de démence (DEMQOL), du score de sévérité des troubles du comportement des personnes atteintes de démence sur leur aidant (inventaire neuropsychiatrique NPI)

- ***Critère médico-économique***

3- Approche médico-économique (Ratio-coût efficacité / coût-utilité)

  - Evolution entre l'inclusion et 6 mois (différences) de l'index d'utilité EQ-5D
  - Etude des coûts évalués et valorisés : coût des personnels, logistique pour les séances, frais de déplacement, coûts fixes de l'équipement.

Ce travail sera réalisé en collaboration avec le Laboratoire d'Epidémiologie des Maladies Chroniques Et Neurologiques (LEMACEN) du Bénin en respectant les normes éthiques requises. La figure 1 présente une vue schématique de l'étude.

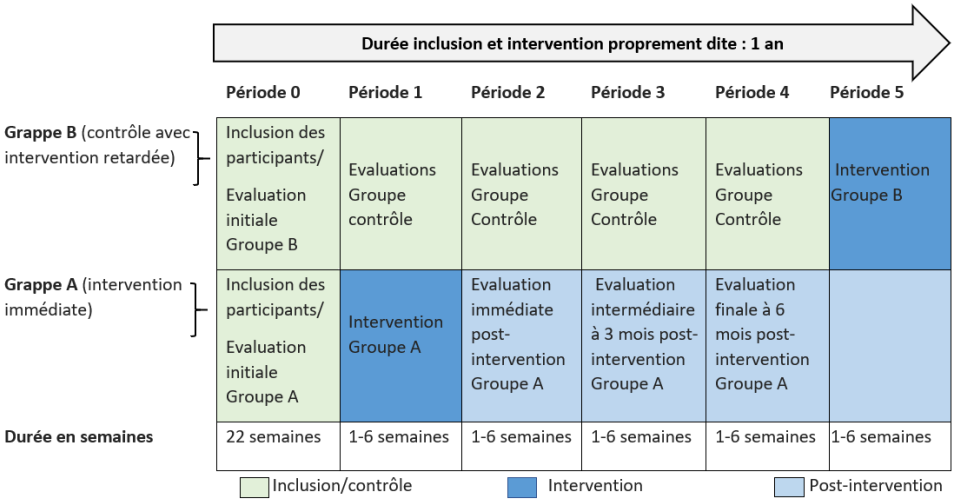


Figure 1 : Schéma de l'étude

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale

Les troubles du comportement sont fréquents chez les sujets âgés avec ou sans troubles cognitifs. En Afrique subsaharienne, très peu de données sont disponibles en population générale sur les troubles du comportement chez le sujet âgé et aucune n'a encore été réalisée en Afrique Centrale. L'objectif général de ce travail était de contribuer à une meilleure connaissance des troubles du comportement chez les sujets âgés en Afrique Centrale en République Centrafricaine et au Congo. Nos objectifs spécifiques étaient de : 1) décrire les troubles du comportement, leur gravité, leur retentissement, leurs facteurs associés et les symptômes associés aux démences ; 2) évaluer l'association entre les troubles du comportement et l'Apolipoprotéine E ε4 ; 3) évaluer l'association entre les troubles du comportement, la mortalité et le déclin cognitif. A partir des données des programmes EPIDEMCA et EPIDEMCA-FU, nous avons pu déterminer que la prévalence des troubles du comportement était de 63,7% ($IC_{95\%}$: 59,5-67,8). Le score médian global de gravité était de 9 [IQR : 6-12] et le score médian global de retentissement était de 7 [IQR : 4-10]. Vivre à Gamboma (zone rurale du Congo), l'audition normale et les liens amicaux étaient protecteurs des troubles du comportement. Le sexe féminin, la démence, la personnalité dépendante et le handicap physique ont été identifiés comme étant associés à la présence des troubles du comportement. Les idées délirantes, la dépression, l'apathie, la désinhibition et le comportement moteur aberrant étaient associés à la présence de démences dans notre étude. Dans nos travaux, les troubles du comportement n'étaient pas associés à l'Apolipoprotéine E ε4. Ces symptômes étaient associés à la mortalité des sujets âgés à deux ans mais pas au déclin cognitif. Ces résultats permettent une amélioration de la connaissance des troubles du comportement en Afrique Centrale et de nombreuses perspectives liées à leur prise en charge s'en dégagent.

Mots-clés : Symptômes neuropsychiatriques, personnes âgées, Afrique subsaharienne.

Neuropsychiatric symptoms among older people in Central Africa

Neuropsychiatric symptoms are common among older adults with or without cognitive disorders. In sub-Saharan Africa, few population-based studies are focused on these symptoms and to our knowledge no study was conducted in Central Africa. Our main objective was to improve the knowledge of neuropsychiatric symptoms in Central Africa (Central African Republic: CAR and Republic of Congo: ROC). Specifically we aimed at describing the neuropsychiatric symptoms, their severity, their distress and associated factors; 2) evaluating the association between neuropsychiatric symptoms and Apolipoprotein E ε4; 3) evaluating the association between neuropsychiatric symptoms, mortality and cognitive decline among older adults We performed the studies, using data from the EPIDEMCA and EPIDEMCA-FU programmes. The prevalence of neuropsychiatric symptoms was 63.7% (95%CI: 59.5-67.8). The overall median score of severity was 9 [IQR: 6-12] and the overall median score of distress was 7 [IQR: 4-10]. Living in Gamboma (rural ROC), normal hearing and having friends in the community were protective while female sex, dementia, dependent personality, and physical disability were risk factors for neuropsychiatric symptoms. Delusions, depression, apathy, disinhibition and aberrant motor behavior were specifically associated with dementia. We are not able to confirm the relationship between neuropsychiatric symptoms and Apolipoprotein E ε4. Neuropsychiatric symptoms were associated with mortality after two years of follow-up but not associated with cognitive decline. This thesis allowed us to improve the knowledge of behavioral disorders in Central Africa. Due to their burden among caregivers, a better management of these symptoms must be performed.

Keywords : Neuropsychiatric symptom, older people, Sub-Saharan Africa.